

**SYNTHESE NATÜRLICH VORKOMMENDER
FLAVONOL-DIMETHYLÄTHER DER
QUERCETAGETIN-, 6-HYDROXY-KÄMPFEROL-,
GOSSYPETIN-, HERBACETIN-REIHE UND DES
4', 5,7-TRIHYDROXY-3, 6,8-TRIMETHOXY-FLAVONS**

Ingrid Maurer

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SYNTHESE NATÜRLICH VORKOMMENDER FLAVONOL-DIMETHYLÄTHER

DER QUERCETAGETIN-, 6-HYDROXY-KÄMPFEROL-,

GOSSYPETIN - , HERBACETIN - REIHE UND DES

4', 5, 7 - TRIHYDROXY - 3, 6, 8 - TRIMETHOXY - FLAVONS

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

des

Fachbereichs Chemie und Pharmazie

der

Ludwig-Maximilians-Universität

zu München

vorgelegt

von

Ingrid Maurer

aus

Ulm/Donau

Februar 1976



1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Wagner

2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Eiden

Tag der mündlichen Prüfung: 19.5.1976

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
ALLGEMEINER TEIL	2
I. Synthese und Strukturbeweis von 4', 5, 7-trihydroxy- 3, 6, 8-trimethoxy-flavon	2
II. Synthese von 3, 3'-Dimethoxy-4', 5, 6, 7-tetrahydroxy- flavon (Quercetagenin-3, 3'-dimethyläther)	9
III. a. Synthese und Strukturbeweis von 3, 7-Dimethoxy- 3', 4', 5, 6-tetrahydroxy-flavon (Tomentin)	15
b. Synthese und Strukturbeweis von 3, 7-Dimethoxy- 3', 4', 5, 8-tetrahydroxy-flavon (Gossypetin-3, 7- dimethyläther)	20
IV. a. Synthese von 3, 4'-Dimethoxy-3', 5, 6, 7-tetrahydroxy- flavon (Quercetagenin-3, 4'-dimethyläther)	23
b. Zur Strukturaufklärung von Spinatin	26
V. Synthese von 3', 7-Dimethoxy-3, 4', 5, 6-tetrahydroxy- flavon (Quercetagenin-3', 7-dimethyläther)	31

VI.	Bekannte Quercetagetin-dimethyläther	34
VII.	Diskussion der Syntheseverfahren von Quercetagetin-dimethyläthern	36
VIII. a.	Synthese und Strukturbeweis von 3,7-Dimethoxy-4',5,6-trihydroxy-flavon (6-Hydroxy-kämpferol-3,7-dimethyläther)	39
b.	Synthese und Strukturbeweis von 3,7-Dimethoxy-4',5,8-trihydroxy-flavon (Herbacetin-3,7-dimethyläther)	41
IX. a.	Synthese und Strukturbeweis von 4',6-Dimethoxy-3,5,7-trihydroxy-flavon (Betuletol)	45
b.	Synthese von 3,4',6-Trimethoxy-5,7-dihydroxy-flavon (3-Methyl-betuletol)	48
EXPERIMENTELLER TEIL		51
I.	Allgemeine Untersuchungs- und Arbeitsmethoden	51
A.	Dünnschichtchromatographie	51
B.	Säulenchromatographie	52
C.	Physikalische Untersuchungen	53
D.	Chemische Verfahren	53

II. Synthese von 4',5,7-Trihydroxy-3,6,8-trimethoxy-flavon (XV)	57
III. Synthese von 3,3'-Dimethoxy-4',5,6,7-tetrahydroxy-flavon (XVIII)	66
IV. Synthese von 3,7-Dimethoxy-3',4',5,6-tetrahydroxy-flavon (XXIII) und 3,7-Dimethoxy-3',4',5,8-tetrahydroxy-flavon (XXV)	70
V. Synthese von 3,4'-Dimethoxy-3',5,6,7-tetrahydroxy-flavon (XXVII)	78
VI. Synthese von 3',7-Dimethoxy-3,4',5,6-tetrahydroxy-flavon (XXXV)	83
VII. Synthese von 3,7-Dimethoxy-4',5,6-trihydroxy-flavon (XXXVIII) und 3,7-Dimethoxy-4',5,8-trihydroxy-flavon (XL)	91
VIII. Synthese von 4',6-Dimethoxy-3,5,7-trihydroxy-flavon (XLV) und 3,4',6-Trimethoxy-5,7-dihydroxy-flavon (XLIII)	97
ANHANG	105
Versuche zur Darstellung von 3,5,7-Trihydroxy-6,8-dimethoxy-flavon und 3,5-Dihydroxy-6,7,8-trimethoxy-flavon	105
LITERATURVERZEICHNIS	108

EINLEITUNG

Bei der Untersuchung verschiedener Asteraceen- und Betulaceen-Arten sind in den letzten Jahren einige in der Natur bisher unbekannte Flavonoide mit seltenen Substitutionsmustern isoliert worden. Die Flavonol-Aglykone, durch eine 5, 6, 7- bzw. 5, 7, 8-Substitution gekennzeichnet, gehören der Quercetagetin-, 6-Hydroxy-kämpferol-, Gossypetin- und Herbacetin-Reihe an.

Nach den durchgeführten Strukturaufklärungen sollte es sich um Quercetagetin-3, 3' ; 3, 7 ; 3', 7 und 3, 4'-dimethyläther, 6-Hydroxy-kämpferol-3, 7 und 4', 6-dimethyläther sowie die 3, 7-Dimethyläther des Gossypetin und Herbacetin handeln.

Die Darstellung und der Strukturbeweis dieser bisher schwer zugänglichen Dimethoxy-tri- oder tetra-hydroxy-flavone stand noch aus. Aufgabe der vorliegenden Arbeit sollte es sein, diese zu synthetisieren. Da ALLAN-ROBINSON-Synthesen in dieser Reihe neben den 5, 6, 7-substituierten Flavonolen häufig auch zu den isomeren Verbindungen mit 5, 7, 8-Substitution führen, waren gleichzeitig Verfahren zu entwickeln, um diese zu isolieren.

Zusätzlich sollte für ein weiteres Flavonol aus *Ambrosia grayi* N. (Asteraceae) durch die Synthese der noch fehlende Strukturbeweis geliefert werden.

ALLGEMEINER TEIL

I. Synthese von 4', 5, 7-Trihydroxy-3, 6, 8-trimethoxy-flavon

Im Rahmen ihrer chemotaxonomischen Untersuchung innerhalb der Asteraceen-Familie isolierten HERZ und ANDERSON 1967 aus den oberirdischen Teilen von *Ambrosia grayi* Nelson vier Flavonol-Verbindungen¹⁾. Zwei der Verbindungen konnten als das bereits bekannte 7-Hydroxy-3, 3', 4', 5, 6-pentamethoxy-flavon (= 3, 3', 4', 5, 6-Pentamethoxy-quercetageretin) bzw. das 4', 5, 7-Trihydroxy-3, 6-dimethoxy-flavon (= 6-Hydroxy-kämpferol-3, 6-dimethyläther) identifiziert werden.

Die beiden anderen Flavonole waren noch unbekannt. Das eine Flavonol wurde inzwischen in unserem Arbeitskreis als das 5, 7-Dihydroxy-3, 4', 6, 8-tetramethoxy-flavon identifiziert und durch die Synthese in seiner Struktur bewiesen²⁾.

Für die vierte Verbindung wurde aufgrund vergleichender NMR- und UV-spektroskopischer Untersuchungen die Struktur eines 4', 5, 7-Trihydroxy-3, 6, 8-trimethoxy-flavons vorgeschlagen.

Zum Strukturbeweis versuchten wir das Flavonol auf folgende Weise zu synthetisieren³⁾:

Zunächst wurde, ausgehend von Pyrogallol, 1, 2, 3-Tribenzyloxy-benzol (I) dargestellt. Hierzu wurde Pyrogallol in Dimethylformamid mit Benzylchlorid und Kaliumcarbonat nach einer verbesserten Vorschrift⁴⁾ benzyliert. Die Oxydation zum 2, 6-Dibenzyloxy-1, 4-benzochinon⁵⁾ (II) erfolgte mit Salpetersäure. Ihr schloß sich eine Reduktion mit Natriumdithionit zum 2, 6-Dibenzyloxy-1, 4-hydrochinon⁵⁾ (III) an. Durch Methylierung mit Dimethylsulfat in alkalischem Milieu erhielten wir das 2, 6-Dibenzyloxy-1, 4-dimethoxy-benzol^{6) 7)} (IV). Die allgemein übliche

Methode^{8) 9) 10)}, das 2,6-Dibenzyl-oxy-1,4-dimethoxy-benzol (IV) in einer HOESCH-Synthese zu acylieren, führt unter vollständiger Entbenzylierung zum 2,4-Dihydroxy-3,6-dimethoxy-acetophenon, das wieder selektiv zum 2-Hydroxy-4-benzyl-oxy-3,6-dimethoxy-acetophenon benzyliert werden muß.

Durch Verbesserung der von GEISSMAN¹¹⁾ für dieses Acetophenon erstmals angewandten, aber nicht weiter verfolgten Methode der FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung gelang es uns, das 2,6-Dibenzyl-oxy-1,4-dimethoxy-benzol (IV) in einem Schritt unter gleichzeitiger Entbenzylierung in 44%iger Ausbeute direkt zum 2-Hydroxy-4-benzyl-oxy-3,6-dimethoxy-acetophenon (V) zu acylieren. Als Nebenprodukt entstand ein farbloses, kristallines Produkt, das auch von G. FLORES bei der Synthese des 5,7-Dihydroxy-3,4',6,8-tetramethoxy-flavons¹²⁾ erhalten und als ein Tribenzyl-iretol mit einer kernständigen C-Benzylgruppe identifiziert worden war.

Die para-Oxydation nach ELBS¹³⁻¹⁶⁾ führte zum 2,5-Dihydroxy-4-benzyl-oxy-3,6-dimethoxy-acetophenon¹⁰⁾ (VI). Mit einer von uns verbesserten Methode nach LEE und TAN¹⁷⁾ konnten wir das Acetophenon (VI) in einer Mischung aus Petroläther (30-50°C) und Benzol (2:1) (statt nur Petroläther) mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in etwa 70%iger Ausbeute selektiv zum 2-Hydroxy-4-benzyl-oxy-3,5,6-trimethoxy-acetophenon (VII) methylieren. Das Acetophenon (VII) wurde nach BELLINO und Mitarb.¹⁸⁾ mit p-Hydroxy-benzaldehyd zum 2',4-Dihydroxy-4'-benzyl-oxy-3',5',6'-trimethoxy-chalkon (VIII) kondensiert. Der oxydative Ringschluß nach ALGAR-FLYNN¹⁹⁾ und OYAMADA^{20) 21)} zum 3,4'-Dihydroxy-7-benzyl-oxy-5,6,8-trimethoxy-flavon (IX) erfolgte mit 6,6%iger Natronlauge und 17%iger Wasserstoffsuperoxydlösung in Äthanol. Die Ausbeute betrug etwa 19%.

Um selektiv nur die freie C₃-OH-Gruppe methylieren zu können, mußte die C_{4'}-OH-Gruppe kaschiert werden. Zu diesem Zweck versuchten wir, zunächst das 3,4'-Diacetoxy-7-benzyloxy-5,6,8-trimethoxy-flavon (X) selektiv mit Benzylchlorid, Kaliumjodid und Kaliumcarbonat in wasserfreiem Aceton zu benzylieren.

Da bei dieser Reaktion aber immer ein Gemisch aus mono-, di- und tribenzylierten Flavonen erhalten wurde, versuchten wir das gewünschte 3-Acetoxy-4',7-dibenzyloxy-5,6,8-trimethoxy-flavon (XI) durch präparative Dünnschichtchromatographie zu isolieren. Wir erhielten das 3-Acetoxy-4',7-dibenzyloxy-5,6,8-trimethoxy-flavon in 18%iger Ausbeute. Gleichzeitig konnte bei dieser schonenden Methode etwa 1/4 des Ausgangsproduktes zurückgewonnen werden.

Versuche, das 3,4'-Dihydroxy-7-benzyloxy-5,6,8-trimethoxy-flavon (X) in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid oder Benzol selektiv zu benzylieren, schlugen fehl.

Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, lag es nahe, das 2-Hydroxy-4-benzyloxy-3,5,6-trimethoxy-acetophenon (VII) direkt mit p-Benzyl-oxy-benzaldehyd zum 2'-Hydroxy-4,4'-dibenzyloxy-3',5',6'-trimethoxy-chalkon zu kondensieren. Es gelang jedoch nicht, dieses in Analogie zu der von FARKAS und Mitarb.²²⁾ bei der Penduletin-Synthese angewandten Methode oxydativ zu zyklisieren, da unser Chalkon im A-Ring vollsubstituiert war. Die vorsichtige Entacetylierung des 3-Acetoxy-4',7-dibenzyloxy-5,6,8-trimethoxy-flavons (XI) mit verdünnter Schwefelsäure führte zum 3-Hydroxy-4',7-dibenzyloxy-5,6,8-trimethoxy-flavon (XII). Mit überschüssigem Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in wasserfreiem Aceton wurde es glatt zum 4',7-Dibenzyloxy-3,5,6,8-tetramethoxy-flavon (XII) methyliert. Die Behandlung von (XIII) mit Aluminiumchlorid in

Äther bei Raumtemperatur führte unter Entmethylierung am C₅ und Entbenzylierung am C₇ zum 5,7-Dihydroxy-4'-benzyloxy-3,6,8-trimethoxy-flavon (XIV). Eine vollständige Entbenzylierung zum 4',5,7-Trihydroxy-3,6,8-trimethoxy-flavon (XV) wurde schließlich durch Hydrierung mit Palladiumkohle als Katalysator erreicht.

Der Mischschmelzpunkt des synthetisierten und natürlichen Flavonols ergab keine Depression und lag bei 243-245°C. Für beide Triacetate wurden Schmelzpunkte von 159-160°C gefunden (Sinterpunkte: 146,5-148°C).

Die R_f-Werte beider Flavonole bei der Dünnschichtchromatographie zeigten in mehreren Systemen völlige Übereinstimmung:

Kieselgel/BPA	:	Rf 0.71
BM	:	Rf 0.59
TÄ	:	Rf 0.33

Die NMR-Spektren der Flavonol-Acetate stimmten ebenfalls gut überein.

Damit ist die Struktur der vierten aus *Ambrosia grayi* N. isolierten Verbindung eindeutig als 4',5,7-Trihydroxy-3,6,8-trimethoxy-flavon bewiesen.

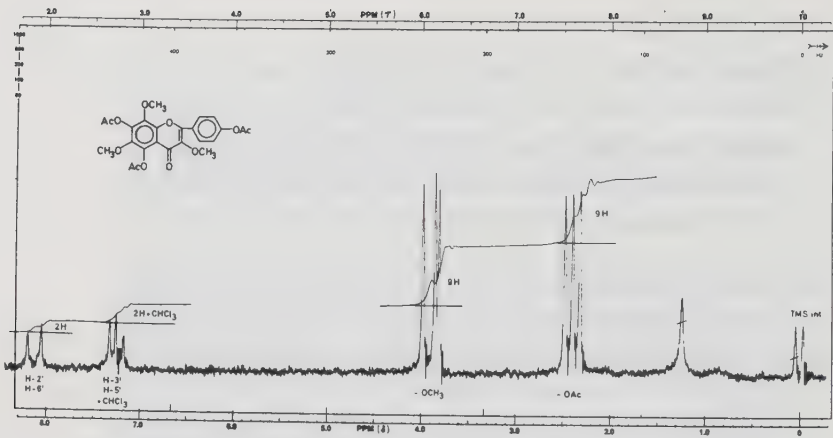


Abb. 1

NMR-Spektrum von synth. 4',5,7-Triacetoxy-3,6,8-trimethoxy-flavon

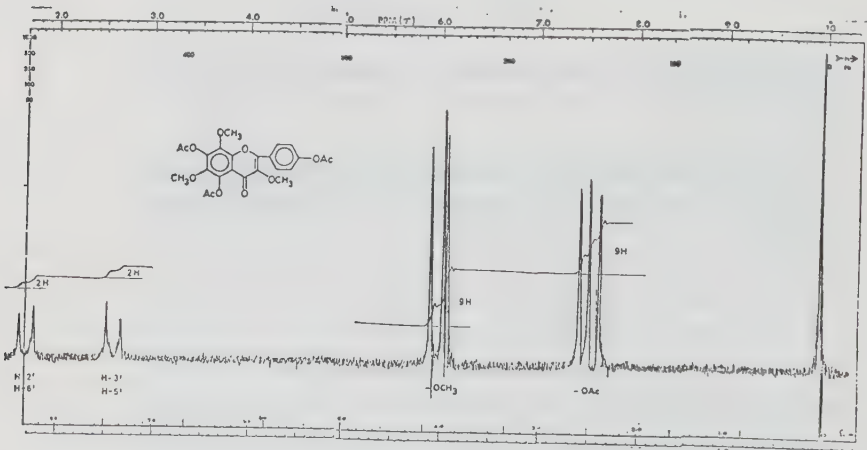
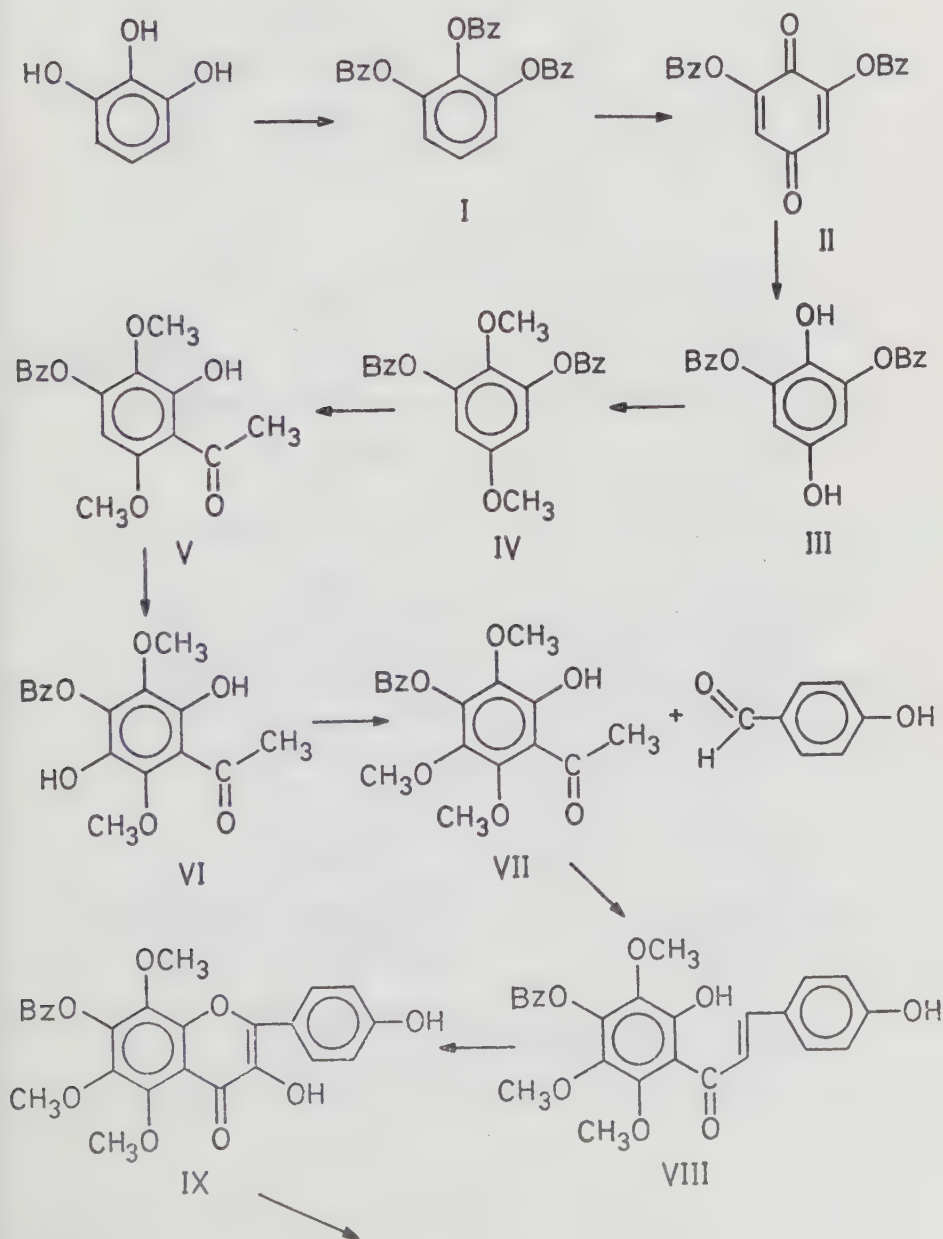
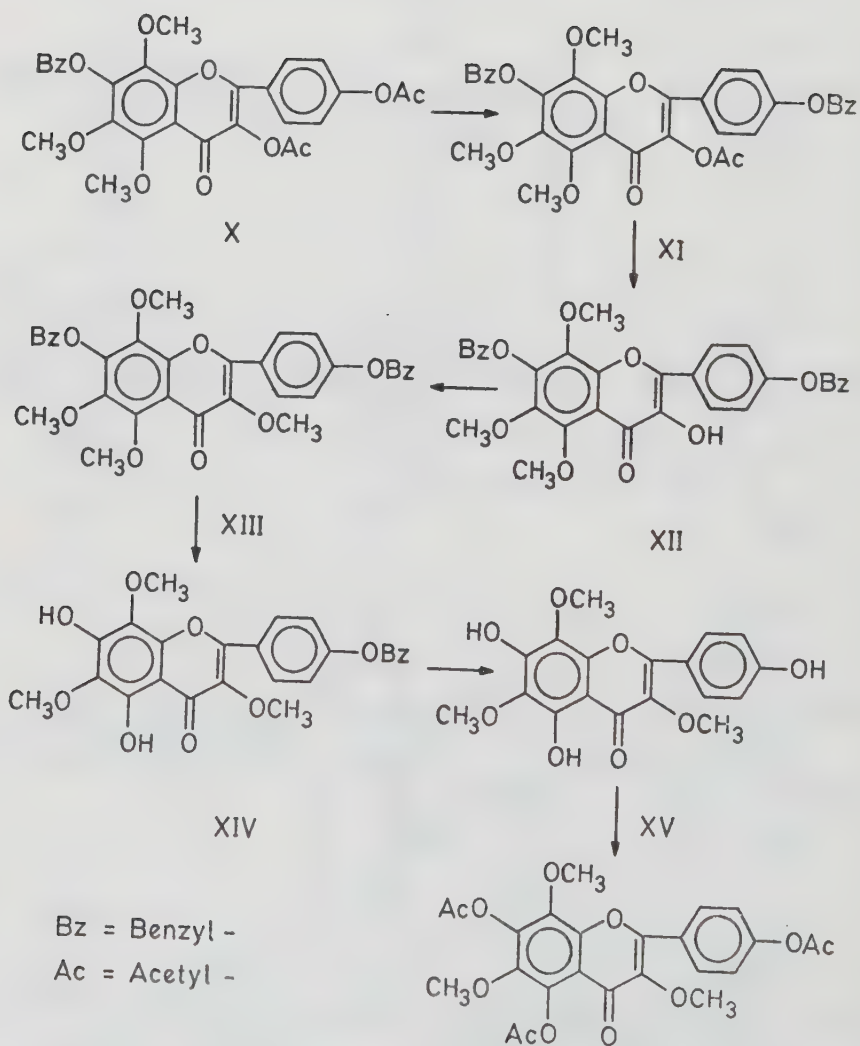


Abb. 2

NMR-Spektrum von isol. 4',5,7-Triacetoxy-3,6,8-trimethoxy-flavon

Synthese von 4',5,7-Trihydroxy-3,6,8-trimethoxy-flavon





II. Synthese von 3, 3'-Dimethoxy-4', 5, 6, 7-tetrahydroxy-flavon

(= Quercetagetin-3, 3'-dimethyläther)

Im Jahre 1972 berichteten RODRIGUEZ, CARMAN, CHAVEZ und MABRY²³⁾ über die Isolierung eines neuen Flavonols aus *Parthenium tomentosum* L., dem sie den Namen "Tomentin" gaben.

Nach dem NMR-Spektrum des Tomentin-trimethylsilyläthers, der UV-Spektralanalyse und dem Massenspektrum schlugen die Autoren für das Tomentin die Struktur eines Quercetagetin-3, 3'-dimethyläthers vor.

Zum Strukturbeweis versuchten wir die Verbindung auf folgende Weise zu synthetisieren:

Das aus Phloroglucinmonomethyläther²⁴⁾ und Methoxy-acetonitril durch HOESCH-Synthese zugängliche 2, 4-Dihydroxy-6, ω -dimethoxy-acetophenon^{12) 66)} wurde durch Persulfatoxydation nach ELBS¹³⁻¹⁶⁾ in das 2, 4, 5-Trihydroxy-6, ω -dimethoxy-acetophenon (XVI) übergeführt und dann nach einem von KUHN und LÖW modifizierten²⁵⁾ ALLAN-ROBINSON-Verfahren^{26) 27)} mit Benzyloxy-vanillinsäureanhydrid²⁸⁾ kondensiert. Nach einer Reaktionszeit von 1 Std. und einer Temperatur von 130°C war dabei vorwiegend das 3, 3'-Dimethoxy-4'-benzyloxy-5, 6, 7-trihydroxy-flavon (XVII) entstanden, während nach 2 Stdn. und bei einer Temperatur von 160°C durch zusätzliche Entbenzylierung hauptsächlich das 3, 3'-Dimethoxy-4', 5, 6, 7-tetrahydroxy-flavon (XVIII) gebildet wurde. Die Entbenzylierung von Flavon (XVII) erfolgte durch Hydrierung mit Palladiumkohle als Katalysator.

Der Schmelzpunkt von 3, 3'-Dimethoxy-4', 5, 6, 7-tetrahydroxy-flavon (XVIII) lag bei 242-244°C und zeigte damit eine erhebliche Abweichung von dem des natürlichen Produktes, der mit 214-215°C angegeben wurde.

Auch die Daten der UV-Spektralanalysen stimmten nicht überein (s. Tabelle 1). Eine große Abweichung zeigte insbesondere die Aluminiumchlorid-Verschiebung.

Tabelle 1

λ [nm]	natürliches Flavonol ²³⁾ "Tomentin"	synth. Quercetageretin- 3,3'-dimethyläther
Methanol	255 sh, 276, 348	233, 246, 265sh, 280 sh, 350
Natriummethylat	260, 393 (dec.)	230, 294, 308, 396
AlCl_3	276, 295sh, 345, 434	213, 238sh, 255 sh, 280sh, 301, 395
AlCl_3/HCl	263, 290, 374	264, 292, 388
Natriumacetat	263, 365 (dec.)	285sh, 308, 392
Natriumacetat/ Borsäure	270sh, 285, 352	284, 357

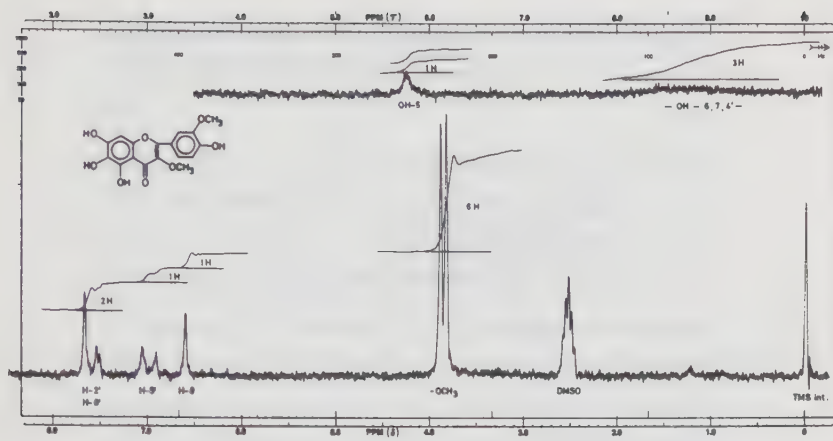


Abb. 3

NMR-Spektrum von Quercetagenin-3,3'-dimethyläther

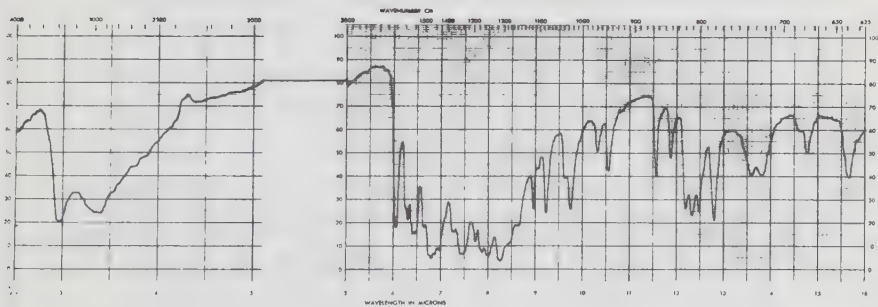
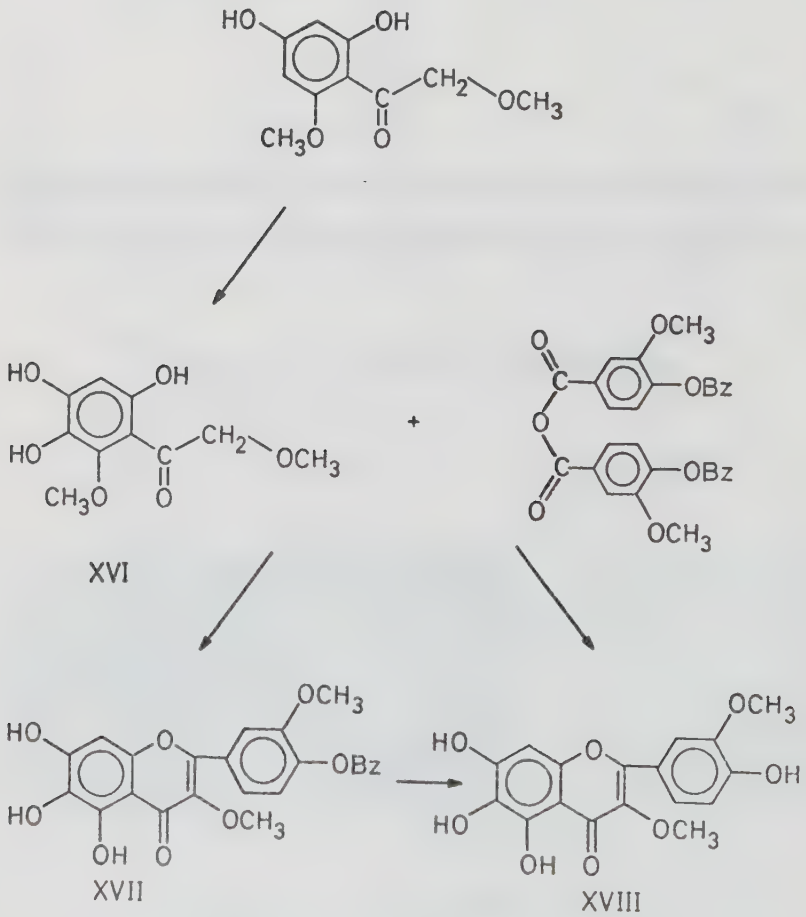


Abb. 4

IR-Spektrum von Quercetagenin-3,3'-dimethyläther

Synthese von Quercetageretin - 3,3'-dimethyläther



Das Tomentin kann demnach nicht die von MABRY und Mitarb. vorgeschlagene Struktur eines Quercetagenin-3,3'-dimethyläthers haben.

Bei der Klärung des richtigen Substitutionsmusters konnte davon ausgegangen werden²³⁾, daß dem Tomentin eine Quercetagenin-Grundstruktur zukam, da die vollständige Entmethylierung mit Pyridinhydrobromid zu dem erwarteten Aglykon führte.

Das Vorliegen von zwei Methoxy- und von vier Hydroxylgruppen ging eindeutig aus dem NMR-Spektrum des Tomentin-trimethylsilyläthers hervor, das, aufgenommen in CCl_4 , zwei Methoxygruppen bei $\delta = 3.95$ und 3.91 ppm und vier Trimethylsilyläthersignale anzeigte. Wurde das Spektrum in C_6D_6 aufgenommen, so wurde eines der vier Trimethylsilyläthersignale um -0.19 ppm verschoben, was allgemein bei C_5 -OTMS-Gruppen beobachtet wird²⁹⁾.

Da das Flavonol keine gelbe Eigenfluoreszenz unter dem UV-Licht zeigte und das NMR-Signal bei $\delta = 3.91$ ppm (CCl_4 -Spektrum) in C_6D_6 keine deutliche Verschiebung zeigte, mußte eine Methoxygruppe in 3-Position vorliegen. Die zweite Methoxygruppe sollte sich entweder in Position 3', 4' oder 7 befinden, da das in CCl_4 bei $\delta = 3.95$ liegende Signal in C_6D_6 nach $\delta = 3.30$ ($= + 0.65$ ppm) verschoben wurde²⁹⁾. Daß die Position 4' nicht besetzt war, wurde durch eine Farbveränderung des Chromatogrammflecks von rot nach gelb nach Bedampfen mit Ammoniak angezeigt. Diese Reaktion ist für 3-substituierte Flavonole mit freier C_5 -OH- und C_4 '-OH-Gruppe charakteristisch³⁰⁾.

Durch Vergleich des UV-Verhaltens von Tomentin und unserem synthetischen Quercetagenin-3,3'-dimethyläther nach Aluminiumchloridzugabe konnten wir eine C_3 ,- OCH_3 -Substitution ausschließen. Die Bande I von Tomentin wurde um $\Delta 39$ nm stärker bathochrom verschoben als beim Quercetagenin-3,3'-dimethyläther (s. Tab. 1),

was für eine ortho-Dihydroxy-Substitution im B-Ring spricht. Nach weiterer Zugabe von Salzsäure wurde Bande I des Tomentins um 50 nm hypsochrom verschoben, was dieselbe Annahme unterstützt. Diese Ergebnisse ließen vermuten, daß dem Tomentin die Struktur eines Quercetagen-3,7-dimethyläthers zukommt.

III. Synthese von 3,7-Dimethoxy-3',4',5,6-tetrahydroxy-flavon

(= Quercetagetin-3,7-dimethyläther) und 3,7-Dimethoxy-3',4',5,8-tetrahydroxy-flavon (= Gossypetin-3,7-dimethyläther)

Bei einer Überprüfung der Struktur des Tomentins durch SHEN ^{*)}, der die gleiche Verbindung in der Zwischenzeit noch aus Parthenium hysterophorus L. ³¹⁾ isoliert hatte, wurde tatsächlich als neue Struktur die eines Quercetagetin-3,7-dimethyläthers vorgeschlagen. Die Ableitung erfolgte vorwiegend auf Grund der UV-Messungen:

- a) Da die Bande I des Spektrums nach Zusatz von Aluminiumchlorid um Δ 85 nm bathochrom verschoben wurde, sollte eine freie 5-Hydroxy- und eine ortho-Dihydroxy-Gruppe im B-Ring vorliegen.
- b) Auf Zugabe von Natriumacetat zeigte die Bande II keine starke bathochrome Verschiebung. Dies sprach für das Vorliegen einer C_7-OCH_3 -Substitution.
- c) Durch die Zugabe von Natriumacetat und Borsäure wurde die Bande I um Δ + 13 nm verschoben. Dies bekräftigte die Annahme, daß im B-Ring eine freie ortho-Dihydroxy-Substitution vorlag.

Zum Beweis dieses neuen Strukturvorschlages versuchten wir die Synthese dieser Verbindung:

^{*)} diese erfolgte 1974 auf unsere Anregung hin.

IIIa. Synthese von 3,7-Dimethoxy-3',4',5,6-tetrahydroxy-flavon (XXIII)

Phloroglucin wurde in einer HOESCH-Synthese mit Methoxy-acetonitril zum 2,4,6-Trihydroxy- ω -methoxy-acetophenon (XIX)³²⁾ acyliert. Durch Methylierung mit Dimethylsulfat/Kaliumcarbonat in Aceton/Benzol erhielten wir das 2-Hydroxy- ω ,4,6-trimethoxy-acetophenon (XX)³³⁾, das durch p-Oxydation nach ELBS in das 2,5-Dihydroxy- ω ,4,6-trimethoxy-acetophenon (XXI)^{34) 35)} überführt wurde. Dieses wurde anschließend mit 3,4-Dibenzoyloxy-benzoesäure-anhydrid²⁸⁾ nach dem von KUHN und LÖW modifizierten ALLAN-ROBINSON-Verfahren zum 3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzoyloxy-5,6-dihydroxy-flavon (XXII) kondensiert. Die Entbenzylierung zum 3,7-Dimethoxy-3',4',5,6-tetrahydroxy-flavon (XXIII) erfolgte durch Erhitzen mit konz. Salzsäure/Eisessig.

Dieser Quercetagetin-3,7-dimethyläther hatte einen Schmp. von 230-232°C und wich hierin wiederum von dem natürlichen Flavonol (Schmp. 214-215°C) ab. Ein Vergleich der UV-Daten zeigte Ähnlichkeit aber keine volle Übereinstimmung^{*)}:

*) Verglichen wurde mit den von SHEN³¹⁾ gemessenen Maxima für Tomentin, die ihrerseits etwas von den von RODRIGUEZ angegebenen abwichen (s. Tabelle 1).

Tabelle 2

λ [nm]	isol. Tomentin ³¹⁾	synth. Quercetagenin- 3,7-dimethyläther
Methanol	260 sh, 274, 349	239, 258, 280, 351
AlCl_3	276, 296 sh, 370 sh, 434	280, 300sh, 438 sh, 435
AlCl_3/HCl	269, 294 sh, 376	242 sh, 267, 295, 381
Natriumacetat	262, 268 sh, 276 sh, 358 (dec.)	270, 350 sh, 380
Natriumacetat/ H_3BO_3	268, 280 sh, 362	265 sh, 288, 355

Da uns natürliches Tomentin nicht zur Verfügung stand, konnten wir keinen UV-Vergleich mit dem gleichen Gerät und unter exakt den gleichen Arbeitsbedingungen durchführen.

Im Gegensatz zum Quercetagenin-3',3-dimethyläther verhielt sich der Quercetagenin-3,7-dimethyläther nach Zusatz von Aluminiumchlorid sehr ähnlich wie isoliertes Tomentin.

Möglicherweise ist die außerordentlich große, zeitabhängige Alkaliempfindlichkeit der Polyhydroxy-flavone^{30) 36)} die Ursache für die beobachteten Unterschiede bei den UV-Verschiebungen nach Zugabe basischer Reagenzien.

Inzwischen wurde uns von Prof. MABRY mitgeteilt³⁷⁾, daß jüngste Untersuchungen die Identität von Quercetagen-3,7-dimethyläther und Tomentin bestätigt haben. Nachdem natürliches Tomentin nach-isoliert worden war, konnte es nun in seinem Laboratorium mit einer Probe unseres synthetischen Quercetagen-3,7-dimethyläthers durch UV-Messungen verglichen werden. Auch das chromatographische Verhalten beider Substanzen war in verschiedenen Laufmittelsystemen völlig gleich.

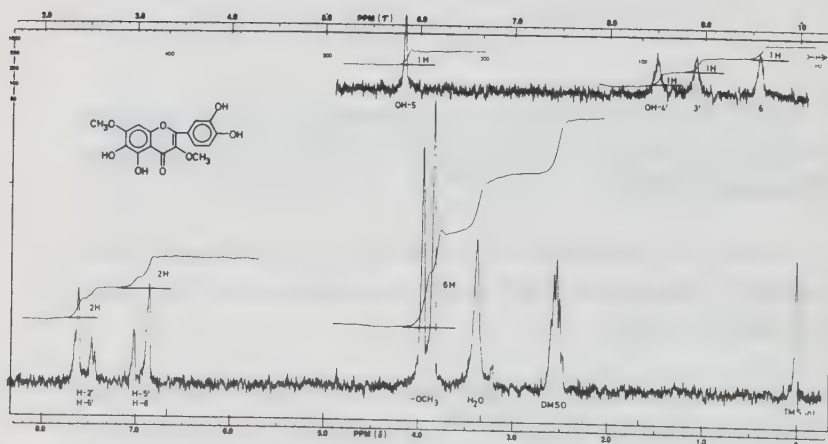


Abb. 5

NMR-Spektrum von synth. Quercetagen-3,7-dimethyläther (Tomentin)

Nach Abschluß der vorliegenden Arbeit stand uns isoliertes Tomentin zur Verfügung. Der IR-Vergleich zeigte die Übereinstimmung beider Verbindungen.

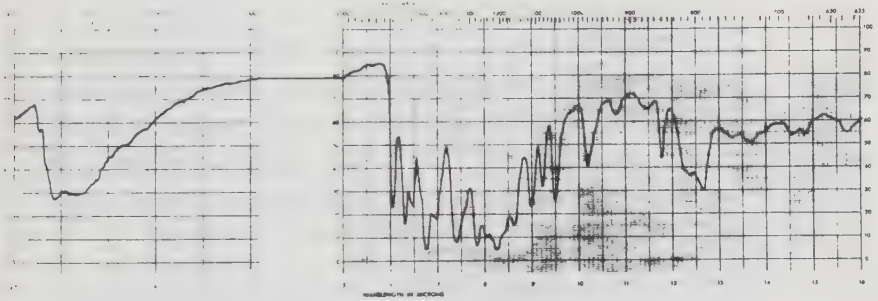


Abb. 6
IR-Spektrum von synth. Tomentin

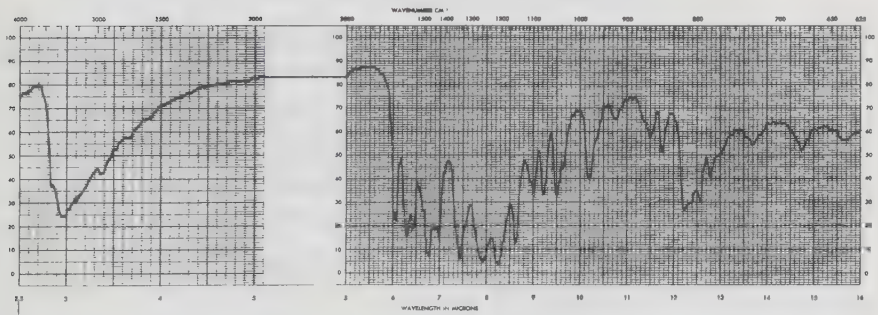


Abb. 7
IR-Spektrum von isol. Tomentin

IIIb. Synthese von 3,7-Dimethoxy-3',4',5,8-tetrahydroxy-flavon

(= Gossypetin-3,7-dimethyläther) (XXV)

Bei der unter IIIa beschriebenen ALLAN-ROBINSON-Synthese war neben dem 3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzyl-5,6-dihydroxy-flavon (XXII) ein weiteres Flavonol entstanden, das mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie aus dem Reaktionsgemisch isoliert und näher untersucht werden konnte. Wie das NMR-Spektrum bewies, hatte bei der ALLAN-ROBINSON-Synthese zum Teil eine WESSELY-MOSER-Umlagerung^{38) 39)} stattgefunden. Unter gleichzeitiger Entmethylierung waren über die Dibenzoylmethan-Verbindung sowohl das 5,6,7- wie das 5,7,8-substituierte Flavon entstanden.

Die chromatographische Abtrennung der Isomeren gelang über die Acetate im Fließmittel Toluol/Äthylacetat 5/4. Nach schonender Hydrolyse mit verdünnter Schwefelsäure erhielten wir das 3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzyl-5,8-dihydroxy-flavon (XXIV).

Die Ausbeute an isomerem Flavonol war gegenüber der von 3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzyl-5,6-dihydroxy-flavon (XXII) noch geringer (Ausbeute ca. 1%). Die Entbenzylierung erfolgte wieder durch Erhitzen mit konz. Salzsäure/Eisessig. Nach der Aufarbeitung erhielten wir das 3,7-Dimethoxy-3',4',5,8-tetrahydroxy-flavon (XXV) oder den Gossypetin-3,7-dimethyläther vom Schmp. 258-260°C. Er wich damit von dem von SESHADRI und Mitarb.⁴⁰⁾ aus Gossypin durch Partialsynthese dargestellten 3,7-Dimethyl-gossypetin (Schmp. 245-256°C) um 14°C ab.

In einer kürzlich erschienenen Mitteilung berichten MABRY und Mitarb.⁴¹⁾ über die Isolierung und Strukturaufklärung eines neuen Flavonols aus *Larrea tridentata* Cav., für das sie die Struktur des

von uns synthetisierten Gossypetin-3,7-dimethyläthers ermittelten.

Da die dort mitgeteilten Daten mit denen unseres synthetischen Produktes übereinstimmen, ist damit gleichzeitig der Strukturbe-
weis für dieses neue 8-Hydroxy-flavonol aus *Larrea tridentata* Cav.
geliefert.

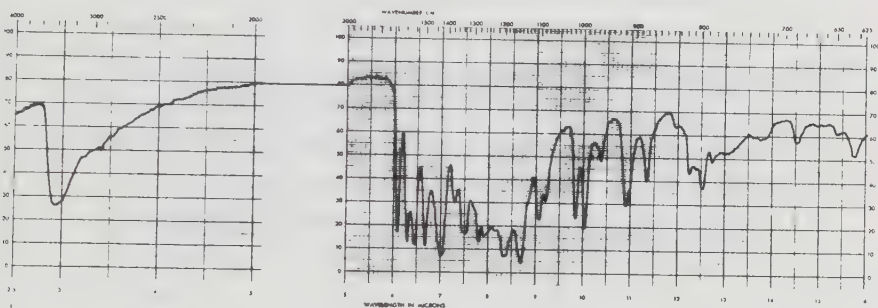


Abb. 8

IR-Spektrum von Gossypetin-3,7-dimethyläther

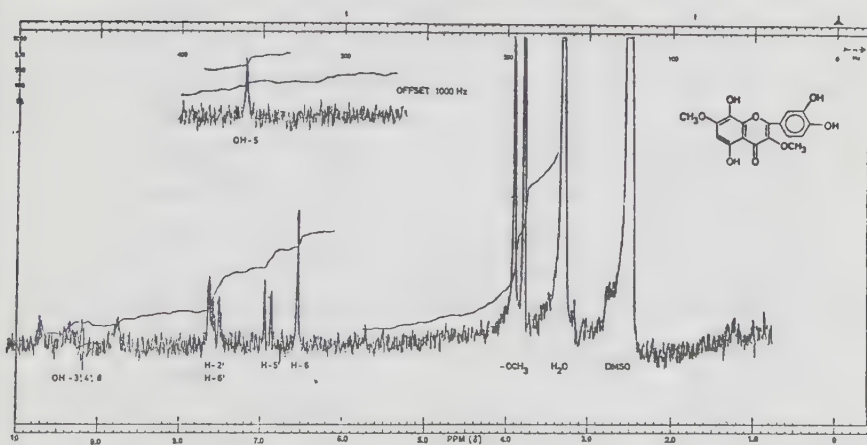
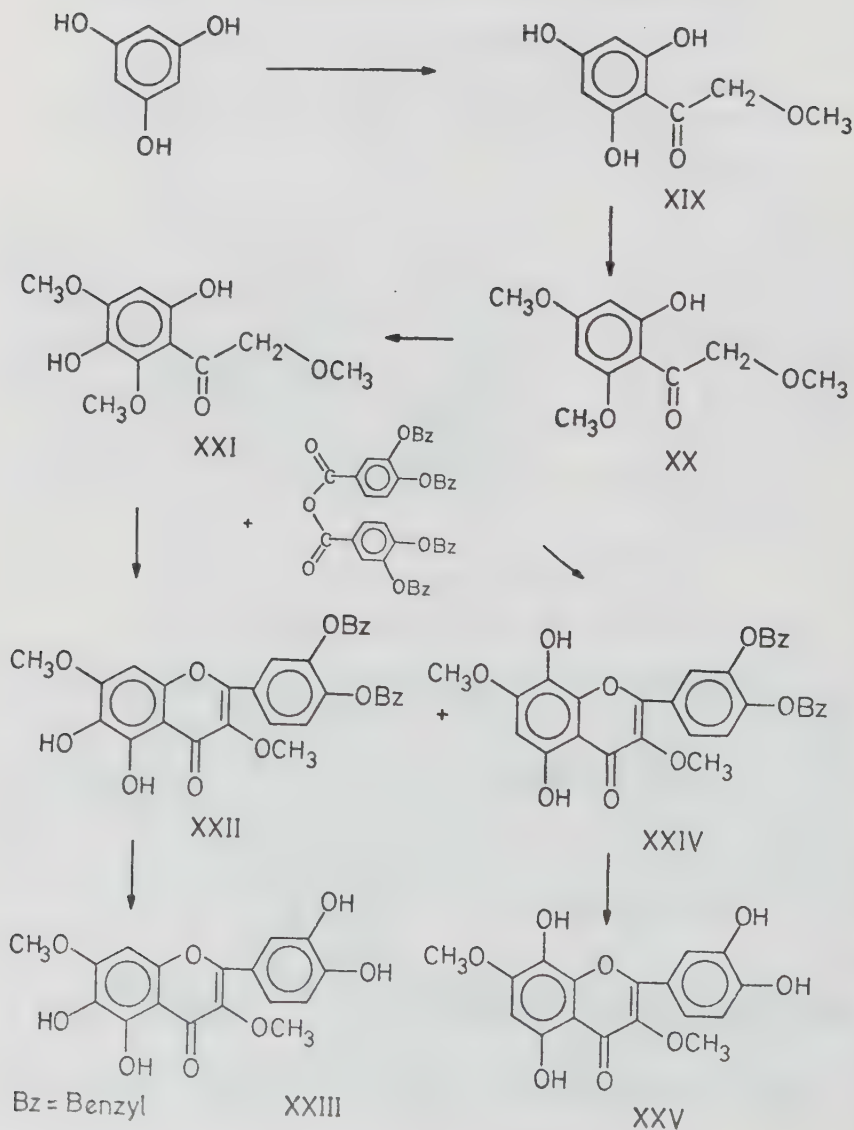


Abb. 9

NMR-Spektrum von Gossypetin-3,7-dimethyläther

Synthese von Quercetagenin-3,7-dimethyläther (Tomentin) und Gossypetin-3,7-dimethyläther



IVa. Synthese von 3,4'-Dimethoxy-3',5,6,7-tetrahydroxy-flavon

(= Quercetagenin-3,4'-dimethyläther)

In einer von NOBUO KITA angefertigten und im Jahre 1974 erschienenen Dissertation⁴²⁾ wird über die Isolierung eines weiteren bisher nicht bekannten Quercetagenin-dimethyläthers vom Schmp. 159⁰C berichtet. Der Autor isolierte ihn aus *Spinacia oleracea* L. neben den bereits bekannten Verbindungen Spinacetin und Patuletin sowie deren Glykosiden. Da das isolierte Flavon nach Hydrolyse mit 2n Salzsäure keine Veränderung zeigte, wurde ein Aglykon vermutet. Auf Grund des UV-Spektrums, des Massenspektrums und der NMR-Untersuchungen schlug er für die Verbindung die Struktur eines Quercetagenin-3,4'-dimethyläthers vor und gab ihm den Namen "Spinatin".

Zum Strukturbeweis des angegebenen Substitutionstyps führten wir folgende Synthese durch:

2,4,5-Trihydroxy-6,7-dimethoxy-acetophenon (XVI) wurde in einer von KUHN und LÖW modifizierten ALLAN-ROBINSON-Synthese mit Benzyloxy-isovanillinsäureanhydrid^{43) 44)} unter gleichzeitiger Entmethylierung am C₅ zum 3,4'-Dimethoxy-3'-benzyloxy-5,6,7-trihydroxy-flavon (XXVI) kondensiert. Nach Reinigung über das Acetat wurde durch Behandeln mit konz. Salzsäure/Eisessig zum 3,4'-Dimethoxy-3',5,6,7-tetrahydroxy-flavon (XXVII) entbenzyliert. Der Schmelzpunkt des synthetisierten Quercetagenin-3,4'-dimethyläthers lag bei 226-228⁰C und wich damit deutlich von dem des natürlichen Flavons (Schmp. 159⁰C) ab.

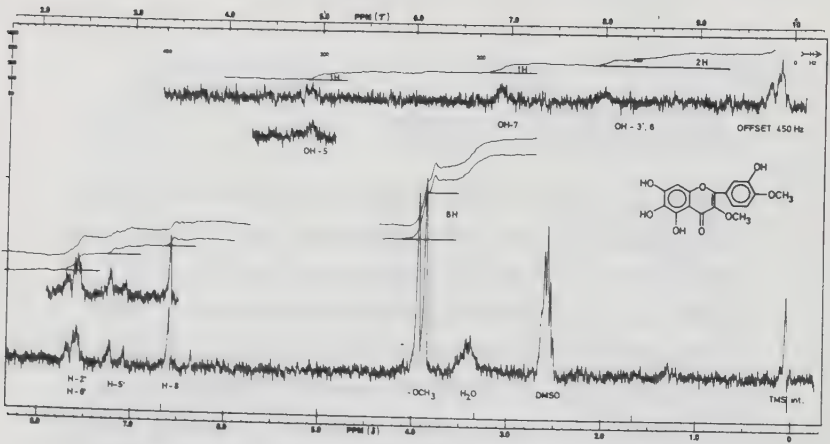


Abb. 10

NMR-Spektrum von Quercetagenin-3,4'-dimethyläther

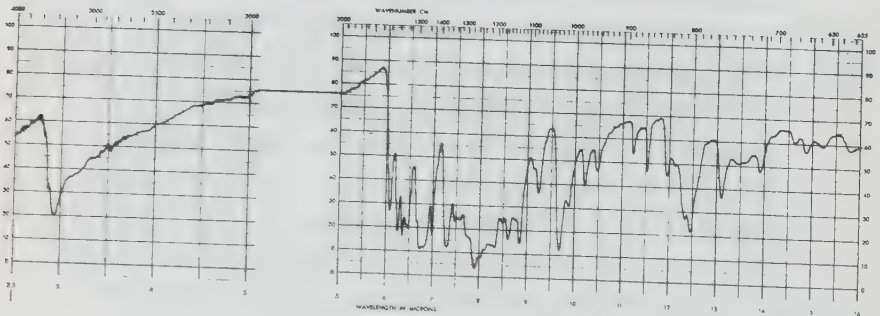
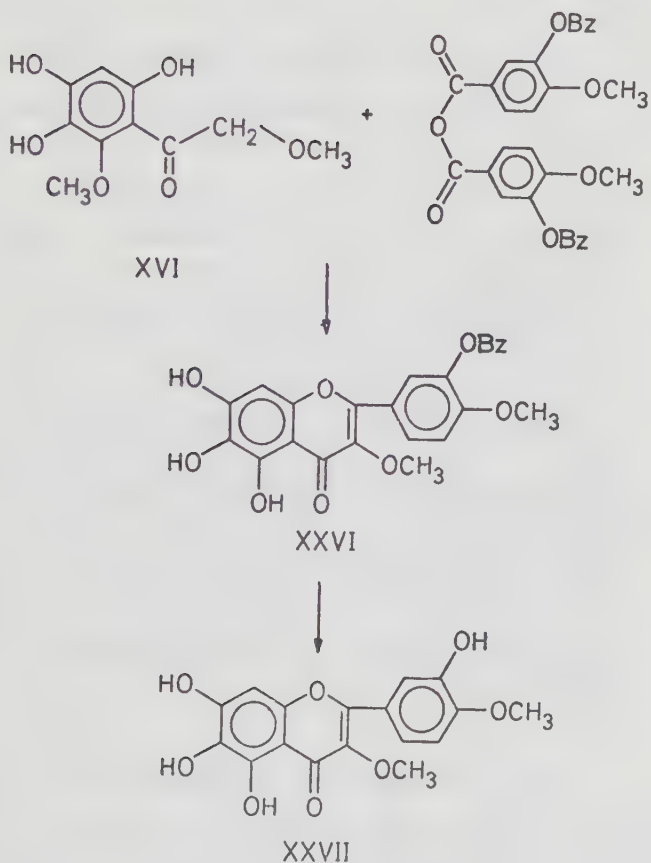


Abb. 11

IR-Spektrum von Quercetagenin-3,4'-dimethyläther

Synthese von Quercetageretin-3,4'-dimethyläther



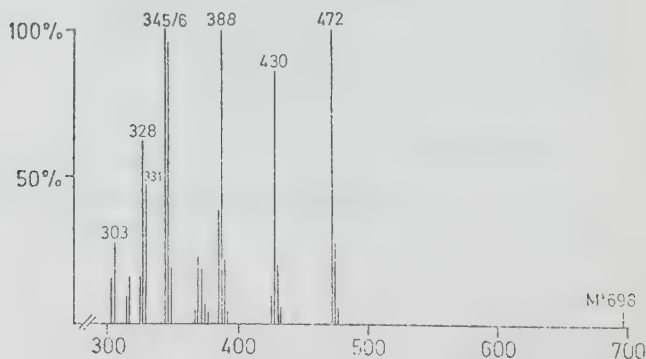
Bz = Benzyl

IV b. Zur Strukturaufklärung von Spinatin

Da unsere synthetische Verbindung ein wesentlich lipophileres Verhalten als das isolierte Spinatin zeigte, lag die Vermutung nahe, daß es sich bei dem natürlichen Flavon doch um ein Glykosid handelte. Wir überprüften daher die Spinatin-Struktur mit einer uns von Prof. REMBOLD, Max-Planck-Institut, Martinsried, zur Verfügung gestellten Substanz. Die Überprüfung ergab folgendes Ergebnis:

- 1) Die Verbindung weist eine optische Aktivität auf (aus Substanzmangel konnte der genaue Wert nicht ermittelt werden).
- 2) a. Das Massenspektrum des acetylierten Spinatins liefert einen Molekülpeak von $M^+ 698$ (rel. Int. 3%). Bei einer Verbindung der postulierten Struktur wäre nur ein Molekulargewicht von 514 zu erwarten gewesen. Das Molekulation zeigt die Abspaltung von $(M-226)^+$. Dieses Bruchstück könnte von einem acetylierten Glucuronsäure- oder Galacturonsäurelacton stammen. Der hieraus resultierende Peak von $m/e 472$ würde dann dem Mono-hydroxy-dimethoxy-triacetoxy-flavon-Ion entsprechen. Nach Abspaltung der drei Acetylgruppen ($472 - 3 (CH_2 = C=O)$) vom Aglykon-triacetat erhält man die Peaks bei $m/e 430$, 388 und 346. Der m/e Peak (Aglykon + H) wäre mit der Struktur eines Dimethoxy-tetrahydroxy-flavons vereinbar (s. Abb. 12 und Abb. 13). Damit und durch die Aussage des NMR-Spektrums (s. 4) ist die Grundstruktur des Aglykons gesichert.

Abb. 12
Ausschnitt aus dem
Massenspektrum des
acetylierten Spinatins



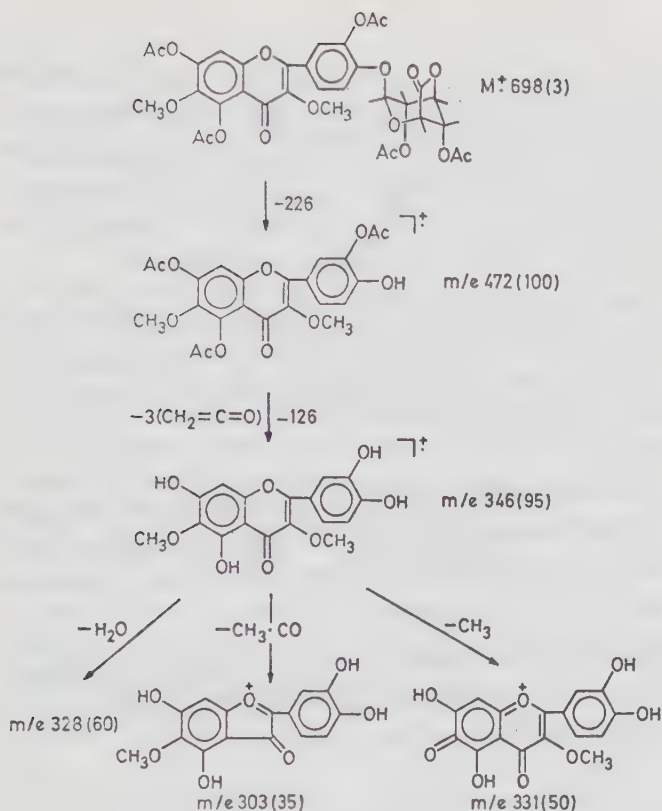


Abb. 13

Fragmentierungsschema des acetylierten Spinatins

b. Für das permethylierte Spinatin erhält man einen Molekülpeak von $M^+ 620$ (rel. Int. 8%). Dieser läßt sich der Struktur eines voll-methylierten Hexahydroxy-flavon-O-glucuronids oder O-galacturonids zuordnen. Die schwache Intensität (8%) im Vergleich zum Aglykonpeak von $m/e 388$ (100%) (Aglykon + H) wird allgemein

bei C_4 -O-glucuroniden beobachtet, während C_7 -O-glucuronide eine Intensität des Molekülpeaks von ca. 40-50% und C_3 -O-glucuronide eine solche von ungefähr 1% aufweisen⁴⁶⁾. Die Abspaltung von M-32 ist charakteristisch für einen Glucuron-(Galacturon-)säuremethylester. Die Peaks bei m/e 201, 169, 142/141, 101 sprechen wiederum für das Vorliegen einer methylierten Hexuronsäure.

Auffallend ist beim permethylierten Aglykon (m/e 388) die Abspaltung von 15 mu und das Auftreten eines starken Peaks bei m/e 373 (rel. Int. 90%). Dieses Verhalten zeigen im allgemeinen Flavone mit C_6 - oder C_8 -Methoxy-Gruppen⁴⁵⁾.

c. Das Pertrimethylsilyl-Spinatin ergibt einen Molekülpeak von M^+ 1026, das entsprechende Deuterotrimethylsilyl-Derivat einen von M^+ 1089. Auch dies entspricht genau dem Vorliegen von 7 Hydroxylgruppen.

Aus den massenspektroskopischen Untersuchungen ließ sich somit ableiten, daß das Spinatin ein Dimethoxy-tetrahydroxy-flavon-O-glucuronid (oder -galacturonid) sein musste.

- 3) Die Unterscheidung zwischen Glucuronsäure und Galacturonsäure war auf chromatographischem Wege möglich. Nach 2 stündiger Hydrolyse von Spinatin mit 2 n Salzsäure bei 100°C und unter Druck läßt sich in der Hydrolyselösung dünnschichtchromatographisch eindeutig Glucuronsäure nachweisen.

(Kieselgel; $CHCl_3/MeOH/H_2O$ 64/36/8, Rf: 0.43)⁴⁷⁾.

- 4) Das NMR-Spektrum des Spinatin-Hydrolysates, aufgenommen in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, zeigt zwei deutliche Methoxygruppen-Signale bei $\delta = 3.75$ und 3.78 ppm. Das Signal bei 6.48 ppm dürfte dem H-8 eines Flavonols zukommen. Das C_6 -Proton liegt in der Regel zwischen 6.0 - 6.2 ppm⁴⁵⁾.

Im Spektrum des acetylierten Spinatin-Aglykons (in CDCl_3) ließen sich 3 Acetylgruppen nachweisen, die bei 2.33 - 2.37 ppm lagen, während die vierte, die 5-O-Acetylgruppe⁴⁵⁾ ein Signal bei 2.52 ppm zeigt. Die ausgeprägte Verschiebung des H-8 von 6.48 nach 7.23 ppm läßt auf eine Acetylgruppe am benachbarten C_7 und an dem in p-Stellung befindlichen C_5 schließen. Auch die Verschiebung der Signale für die H-2', 6' und 5'-Protonen nach niedrigerem Feld deutet auf eine Acetylierung von $\text{C}_{3'}$ und $\text{C}_{4'}$ -Hydroxylgruppen hin.

Diese Ergebnisse machen es wahrscheinlich, daß die Grundstruktur des Spinatin-Aglykons die eines Dimethyl-quercetagens mit freien Hydroxylgruppen in den Positionen 3', 4', 5, 7 ist.

- 5) Die UV-Spektroskopie liefert weitere Hinweise zur Stellung der Methoxygruppen. Da das Aglykon unter dem UV-Licht keine gelbe Eigenfluoreszenz zeigt, muß die C_3 -OH-Gruppe besetzt sein. Das Vorliegen einer C_7 -OH-Gruppe wird durch die bathochrome Verschiebung von Bande II um $\Delta + 20$ nm nach Zusatz von Natriumacetat angezeigt.

Eine $\text{C}_{3'}$, $4'$ -ortho-Dihydroxy-Gruppierung des Spinatin-O-glucuronids konnte damit ausgeschlossen werden, da Bande I mit Natriumacetat/Borsäure nicht verschoben wurde. Die bathochrome Verschiebung von Bande I um $\Delta 20$ nm mit Aluminiumchlorid, die auch nach Salzsäurezusatz stabil blieb, deutete auf eine freie C_5 -Hydroxylgruppe hin.

Eine $C_{3,4'}$ -Dihydroxy-Gruppierung kann auch deshalb ausgeschlossen werden, da ein mit Aluminiumchlorid gebildeter Komplex durch Säuren zerstört werden müsste.

Die Ergebnisse der UV-Spektroskopie sprechen dafür, daß die Methoxygruppen im Spinatin-Aglykon am C_3 und C_6 lokalisiert werden müssen, während die Glucuronsäure über die $C_{4'}$ -OH-Gruppe mit dem Aglykon gebunden sein dürfte.

Diese Aglykon-Struktur (3,6-Dimethyl-quercetagenin) entspräche dem bereits bekannten Axillarin⁴⁸⁾.

Tatsächlich zeigte ein Vergleich der Schmelzpunkte eine gute Übereinstimmung: Das Spinatin-Aglykon schmilzt bei $205-207^{\circ}\text{C}$, das Axillarin bei $207-208^{\circ}\text{C}$. Auch die Acetate stimmten in ihren Schmelzpunkten überein: Spinatin-Aglykon-Acetat schmilzt bei $159-161^{\circ}\text{C}$, Axillarin-Acetat bei $161-161,5^{\circ}\text{C}$. Der Vergleich der UV-Maxima bestätigte die Übereinstimmung.

Tabelle 3

λ [nm]	Axillarin ⁴⁸⁾	Spinatin-Aglykon
Äthanol	259, 296, 355	259, 295, 355

Demnach handelt es sich bei dem dritten aus *Spinacia oleracea* L. isolierten Flavonoid nicht um den Quercetagenin-3,4'-dimethyläther, sondern mit großer Wahrscheinlichkeit um das bisher nicht bekannte 3,6-Dimethyl-quercetagenin-4'-O-glucuronid. Wir schlagen deshalb vor, dem neuen Glykosid den Trivialnamen "Spinatosid" zu geben.

V. Synthese von 3',7-Dimethoxy-3,4',5,6-tetrahydroxy-flavon

(= Quercetagetin-3',7-dimethyläther)

In einer privaten Mitteilung⁴⁹⁾ wurde uns von Prof. HARBORNE mitgeteilt, daß er ein neues Flavon isoliert habe, dem sehr wahrscheinlich die Struktur des bisher nicht beschriebenen 3',7-Dimethoxy-3,4',5,6-tetrahydroxy-flavon zukommt.

Zur Darstellung dieses vierten Vertreters aus der Reihe der Quercetagetin-dimethyläther wählten wir folgenden Syntheseweg:

Das in einer HOESCH-Synthese aus Phloroglucin und Acetonitril gewonnene Phloracetophenon (XXVIII)⁵⁰⁾ wurde in üblicher Weise mit Dimethylsulfat zum 2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon (XXIX)⁵¹⁾ methyliert. Es folgten in verbesserter Vorschrift Persulfatoxydation nach ELBS zum 2,5-Dihydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon (XXX)⁵¹⁾ und selektive Benzylierung am C₅ zum 2-Hydroxy-5-benzyloxy-4,6-dimethoxy-acetophenon (XXXI)⁵²⁾. Die Kondensation in 60%iger Kalilauge mit Vanillin zum bisher nicht beschriebenen 2',4-Dihydroxy-5'-benzyloxy-3,4',6'-trimethoxy-chalkon (XXXII) gelang in etwa 45%iger Ausbeute. Der oxydative Ringschluß nach ALGAR-FLYNN und OYAMADA mit 17%iger Wasserstoffsuperoxyd-lösung in 6,6%iger Natronlauge führte in der Siedehitze zum 3,4'-Dihydroxy-6-benzyloxy-3',5,7-trimethoxy-flavon (XXXIII). Aus diesem erhielten wir durch Hydrierung mit Palladiumkohle als Katalysator das 3,4',6-Trihydroxy-3',5,7-trimethoxy-flavon (XXXIV), das durch Erhitzen mit konz. Salzsäure/Eisessig selektiv am C₅ zum 3',7-Dimethoxy-3,4',5,6-tetrahydroxy-flavon (XXXV) entmethyliert wurde.

Durch Vergleich einer Probe des synthetisierten Quercetageretin-3',7-dimethyläthers mit dem natürlichen Flavon konnte Prof. HARBORNE⁴⁹⁾ feststellen, daß es sich bei der isolierten Substanz nicht um den synthetisierten Dimethyläther, sondern um den bereits bekannten Quercetageretin-3',6-dimethyläther, das Spinacetin⁵³⁾, handelte. Damit hat die synthetische Verbindung noch kein natürliches Vorkommen gefunden.

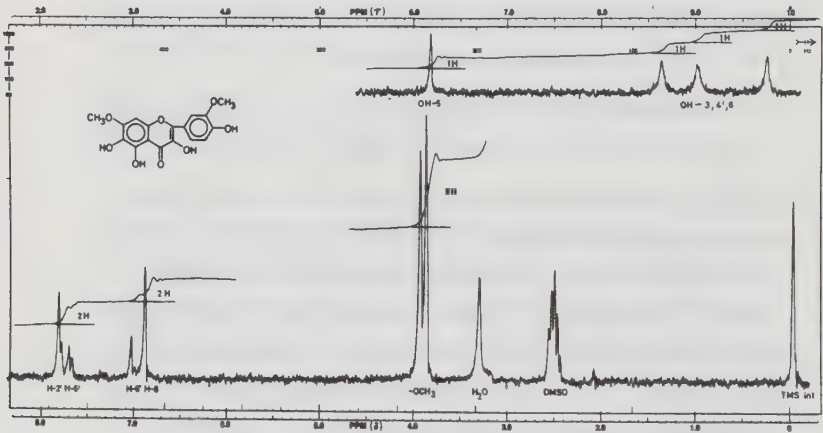


Abb. 14

NMR-Spektrum von Quercetageretin-3',7-dimethyläther

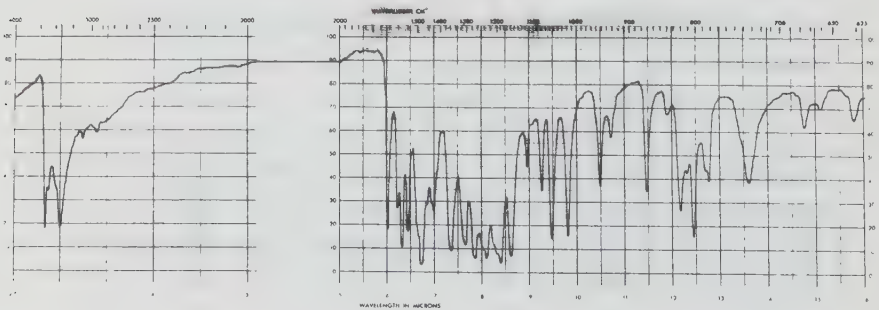
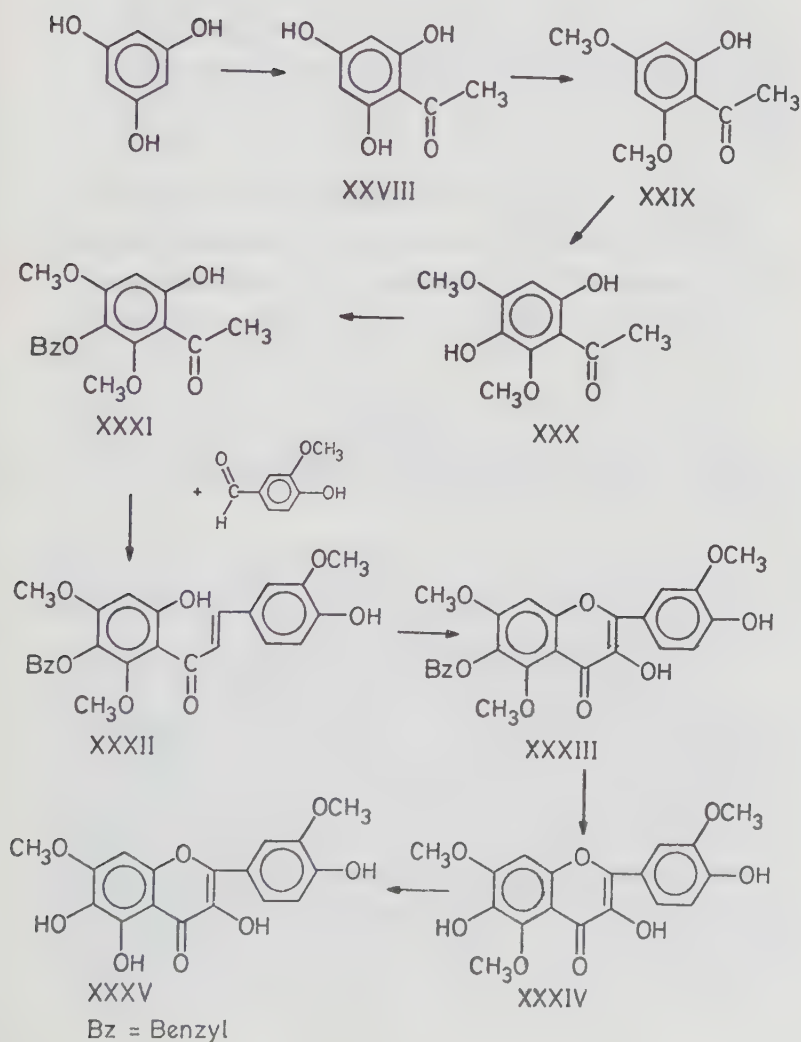


Abb. 15

IR-Spektrum von Quercetageretin-3',7-dimethyläther

Synthese von Quercetageretin-3',7-dimethyläther



VI. Bekannte Quercetagetin-dimethyläther:

Mit der Synthese der Quercetagetin-3,3' ; 3,7 ; 3,4' ; 3',7-dimethyläther sind alle bisher in der Literatur beschriebenen natürlich vorkommenden Dimethyläther des Quercetagetins dargestellt worden. Bei den früher bereits synthetisierten Verbindungen handelt es sich um folgende Flavonole:

1. Spinacetin = Quercetagetin-3',6-dimethyläther. Dieses 1961 von ZANE und WENDER⁵⁴⁾ erstmals aus *Spinacia oleracea* L. isolierte Flavon ist von HOROWITZ und Mitarb.⁵³⁾ 1964 synthetisiert und in seiner Struktur bestätigt worden. Das 3-Methoxy- ω -benzoyloxy-phloracetophenon, das sie aus Iretol dargestellt hatten, kondensierten sie in einer ALLAN-ROBINSON-Synthese mit Benzyloxy-vanillinsäureanhydrid. Aus dem Reaktionsprodukt isolierten sie nach Entbenzylierung sowohl das Limocitrin (= Gossypetin-3',8-dimethyläther) als auch das isomere Spinacetin.
2. Axillarin = Quercetagetin-3,6-dimethyläther. Nachdem dieses Flavon zunächst aus *Xanthium pensylvanicum* Wallr. (1965 von TAYLOR und WONG)⁵⁵⁾ und anschließend aus *Iva axillaris* Pursh. ssp. *robustus* (1966, HERZ et al.)⁵⁶⁾ isoliert und durch Vergleich mit einem synthetischen Tetraäthyl-Axillarin⁵⁶⁾ bestätigt worden war, folgte 1968 die Synthese durch FUKUI et al.⁴⁸⁾. Diese erfolgte über eine ALLAN-ROBINSON-Synthese durch Kondensation von 3, ω -Dimethoxy-2,4,6-trihydroxy-acetophenon mit 3,4-Dibenzoyloxy-benzoesäureanhydrid. Dabei erhielten sie nach Entbenzylierung sowohl das 3,8-Dimethoxy-3',4',5,7-tetrahydroxy-flavon als auch das 3,6-Dimethoxy-Produkt, das Axillarin.

3. Eupatolitin = Quercetagetin-6,7-dimethyläther. In Form des Glykosids ist dieses Flavon 1970 von QUIJANO et al.⁵⁷⁾ aus Eupatorium ligustrinum D.C. und später von HARBORNE et al.⁵⁸⁾ aus Ipomopsis aggregata (Pursh.) Grant isoliert worden. 1972 ist Eupatolitin in unserem Arbeitskreis synthetisiert worden⁵⁹⁾. Ausgangsverbindung war das 2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-acetophenon, das mit 3,4-Dibenzoyloxy-benzaldehyd über das Chalkon in einer ALGAR-FLYNN- und OYAMADA-Reaktion zyklisiert wurde. Entbenzylierung und partielle Entmethylierung führten zum Eupatolitin.

Nachstehend sind die Schmelzpunkte, Acetatschmelzpunkte und UV-Maxima aller bisher bekannten Quercetagetin-dimethyläther zusammengestellt.

Tabelle 4

	Schmp. (° C)	Schmp. der Acetate (° C)	UV-Maxima λ [nm]
Spinacetin ⁵³⁾	228-232	--	(EtOH) 257, 368
Axillarin ⁴⁸⁾	207-208	161-161,5	(EtOH) 259, 295, 358
Eupatolitin ⁵³⁾	285-287	199-200	(MeOH) 260, 374
Quercetagetin- 3,3'-dimethyläther	242-244	190-192	(MeOH) 223, 246, 265sh, 280 sh, 350
Quercetagetin- 3,7-dimethyläther	230-232	202-203	(MeOH) 239, 258, 280, 351
Quercetagetin- 3,4'-dimethyläther	226-228	168-170	(MeOH) 250, 278, 348
Quercetagetin- 3',7-dimethyläther	266-268	221-223	(MeOH) 240, 258, 275sh, 358

VII. Diskussion der Syntheseverfahren von Quercetagetin-dimethyläthern

Die große Alkaliempfindlichkeit aller Polyhydroxy-flavonole, insbesondere solcher mit einer 5,6-, 5,6,7- oder 3,4'-Hydroxyl-Substitution³⁰⁾ bedeutet eine Erschwernis für ihre Synthese. Hierzu gehören z.B. eine 5,6-OH-Gruppierung von Quercetagetin-3,7- und 3',7-dimethyläther, eine 5,6,7-OH-Gruppierung von Quercetagetin-3,3'- und 3,4'-dimethyläther und die Hydroxylierung in 3,4'-Stellung von Quercetagetin-3',7-dimethyläther.

Ausgenommen sind solche Quercetagetinderivate mit einer Methoxygruppe in 6-Stellung wie z.B. Spinacetin, Axillarin und Eupatolitin.

Alle Reaktionsschritte, die im Alkalischen stattfinden, wie etwa die Verseifung nach der ALLAN-ROBINSON-Synthese oder die ALGAR-FLYNN-Zyklisierung ergeben daher notwendigerweise geringe Ausbeuten. Da auch die Hydrolyse von Acetaten mit Natriummethylat nicht möglich ist, muß die Entacetylierung in schonender Weise mit verdünnter Schwefelsäure durchgeführt werden. Trotzdem geht dieses Verfahren häufig mit einer unerwünschten Entbenzylierung oder Entmethylierung am C₅ einher. Problematisch ist daher auch bei der ALLAN-ROBINSON-Synthese die Entfernung überschüssiger Säure mit Natriumbicarbonatlösung. Die Flavongemische müssen deshalb in die stabileren Acetate übergeführt und diese anschließend mit Hilfe von 5%iger Natriumbicarbonatlösung säurefrei geschüttelt werden. In manchen Fällen läßt sich diese Schwierigkeit auch dadurch umgehen, daß die zumeist lipophileren Säuren durch Auskristallisation abgetrennt und aus der Mutterlauge die Flavone gewonnen werden.

Die Synthese aller Quercetagetin-dimethyläther mit einer C₆-Hydroxyl-Substitution setzt eine C₅-OH-Gruppierung am Acetophenon voraus, da eine spätere Entmethylierung am C₆ des Flavons nicht mehr möglich ist.

Die Erfahrung, die FARKAS et al.⁶⁰⁾ in diesem Zusammenhang bei der Digicitrin-Synthese gemacht hatten, konnten wir auch hier bestätigen. Acetophenone mit einer freien C_5 -OH-Gruppe ergeben bei der ALLAN-ROBINSON-Synthese Gemische, während solche mit einer C_5 -OCH₃-Gruppe zu einem einheitlichen Produkt führen. Eine Auftrennung dieser Gemische läßt sich nur schwer durch fraktionierte Kristallisation erreichen. Eine Reinigung gelingt in wesentlich besserer Ausbeute mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie. Dieses Verfahren dient gleichzeitig zur Isolierung der bei diesem Ringschluß entstehenden isomeren Flavone mit 5,7,8-Substitution. Da bei den Schmelztemperaturen der ALLAN-ROBINSON-Synthesen von ca. 130-150°C gleichzeitig eine Entmethylierung am C_5 erfolgt, entstehen bei dieser Reaktion neben den Quercetagetin-Derivaten infolge teilweiser WESSELY-MOSER-Umlagerung^{38) 39)} auch die isomeren Gossypetin-Äther. HOROWITZ et al.⁵³⁾ umgingen diese Schwierigkeit bei der Limocitrin/Spinacetin-Synthese, indem sie ihr Acetophenon mit Benzyloxy- oder Benzoyloxy-vanillinsäureanhydrid kondensierten. Sie stellten fest, daß mit der ersten Säure vorwiegend Limocitrin, mit der zweiten aber überwiegend Spinacetin gebildet wird. FUKUI et al.⁴⁸⁾ konnten das mit Axillarin isomere 3,8-Dimethyl-gossypetin durch fraktionierte Kristallisation abtrennen.

Da uns nur wenig von den schwer darstellbaren Acetophenonen zur Verfügung stand, waren diese Methoden nicht gangbar. Wir bevorzugten daher die wenig verlustreiche präparative Dünnschichtchromatographie zur Abtrennung der isomeren oder teilweise auch am C_5 noch nicht entmethylierten Flavone, nachdem wir sie in ihre Acetate übergeführt hatten.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die Synthese von Quercetagetin-Derivaten mit einer C_3 -OH-Substitution nach der ALGAR-FLYNN- und OYAMADA-Zyklisierung in der Regel zu einheitlichen Produkten führt (Eupatolitin und Quercetagetin-3',7-dimethyläther).

Quercetagetin-Derivate mit einer C_3 -Methoxygruppe, wie z.B. Quercetagetin-3,3' ; 3,7 ; 3,4'-dimethyläther, die durch eine ALLAN-ROBINSON-Synthese dargestellt werden, lassen sich unter Anwendung der präparativen Dünnschichtchromatographie rein darstellen.

VIII. Synthese von 3,7-Dimethoxy-4',5,6-trihydroxy-flavon (= 6-Hydroxy-kämpferol-3,7-dimethyläther) und 3,7-Dimethoxy-4',5,8-trihydroxy-flavon (= Herbacetin-3,7-dimethyläther)

SHEN³¹⁾ konnte bei der systematischen Bearbeitung der Parthenium-Arten neben dem Tomentin ein weiteres, bisher noch nicht beschriebenes Flavonol aus *Parthenium hysterophorus* L. isolieren.

Nach der Auswertung der UV-Verschiebungsspektren und der massenspektroskopischen Fragmentierung wurde die Struktur eines 3,7-Dimethoxy-4',5,6-trihydroxy-flavons vorgeschlagen.

Zur Darstellung und zum Strukturbeweis wählten wir einen der Synthese III analogen Weg.

VIIIa. Synthese von 3,7-Dimethoxy-4',5,6-trihydroxy-flavon (XXXVIII)

2,5-Dihydroxy-4,6, ω -trimethoxy-acetophenon (XXI) wurde in einer von KUHN und LÖW modifizierten ALLAN-ROBINSON-Synthese mit Benzyloxy-benzoesäureanhydrid²⁸⁾ zum 3,5,7-Trimethoxy-4'-benzyloxy-6-hydroxy-flavon (XXXVI) umgesetzt.

Aus dem Reaktionsgemisch wurde nach Einsatz der präparativen Dünnschichtchromatographie die Verbindung XXXVI als Hauptprodukt isoliert. Daneben konnte ein etwa 20%iger Anteil an entmethyliertem 3,7-Dimethoxy-4'-benzyloxy-5,6-dihydroxy-flavon (XXXVII) abgetrennt werden. Eine gleichzeitige Entmethylierung am C₅ und Entbenzylierung von 3,5,7-Trimethoxy-4'-benzyloxy-6-hydroxy-flavon (XXXVI) zum 3,7-Dimethoxy-4',5,6-trihydroxy-flavon (XXXVIII) erreichten wir wieder durch Erhitzen mit konz. Salzsäure/Eisessig.

Ein Vergleich der UV-Daten unseres synthetischen 6-Hydroxy-kämpferol-3,7-dimethyläthers mit denen des natürlichen Flavons zeigte eine gute Übereinstimmung (s. Tabelle 5)

Tabelle 5

UV λ [nm]	natürliches Flavon ³¹⁾	synth. 6-Hydroxy-kämpferol- 3,7-dimethyläther
Methanol	277, 339	279, 340
AlCl ₃	238sh, 299, 374	239, 300, 374
AlCl ₃ /HCl	237sh, 294, 363	238, 298, 369
NaOAc	274, 358	278, 350
NaOAc/H ₃ BO ₃	284, 337	290, 328
NaOMe	270sh, 296sh, 378 (dec.)	274, 305, 380 (dec.)

Die Identität beider Flavonole wurde später von MABRY⁶¹⁾ durch Vergleich von natürlichem Flavon mit unserem synthetisierten 6-Hydroxy-kämpferol-3,7-dimethyläther bestätigt.

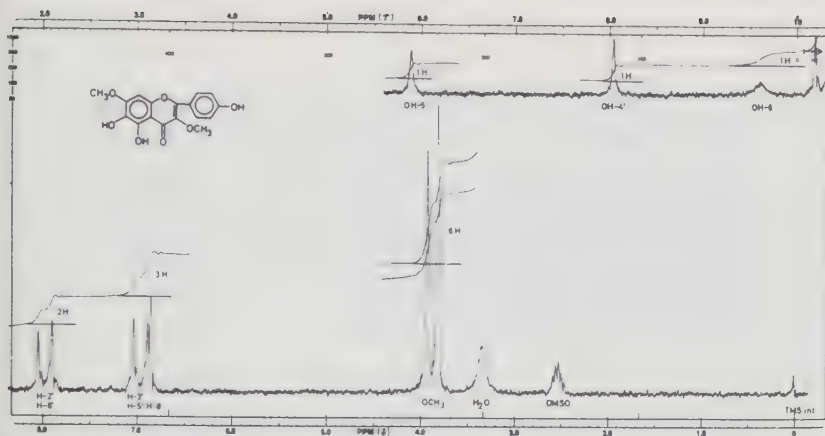


Abb. 16

NMR-Spektrum von 6-Hydroxy-kämpferol-3,7-dimethyläther

VIIIb. Synthese von 3,7-Dimethoxy-4',5,8-trihydroxy-flavon (XL)

Bei der ALLAN-ROBINSON-Synthese von Synthese VIIIa war das mit 3,5,7-Trimethoxy-4'-benzyloxy-6-hydroxy-flavon (XXXVI) isomere 3,5,7-Trimethoxy-4'-benzyloxy-8-hydroxy-flavon (IXL) als Nebenprodukt in etwa 1,5%iger Ausbeute erhalten worden. Wir konnten diese Verbindung in Form des Acetates durch präparative Dünnschichtchromatographie isolieren. Aus ihm gelang in einem Reaktionsschritt durch Erhitzen mit konz. Salzsäure/Eisessig die Darstellung von 3,7-Dimethoxy-4',5,8-trihydroxy-flavon (XL).

Die Verbindung ist kürzlich von MABRY und Mitarb.⁶²⁾ als Herbacetin-3,7-dimethyläther aus *Larrea tridentata* Cav. isoliert worden. Der Vergleich einer Probe des natürlichen Flavonols mit unserem synthetisierten ergab völlige Übereinstimmung. Obwohl der Literaturschmelzpunkt mit 247-248 °C angegeben wurde, schmolz eine Probe des natürlichen Flavonols bei 266-268 °C und zeigte im Mischschmelzpunkt keine Depression.

Die vergleichende Dünnschichtchromatographie in verschiedenen Fließmitteln ergab völlige Übereinstimmung. Auch die UV-Daten zeigten keine Abweichungen. Die IR-Spektren waren identisch.

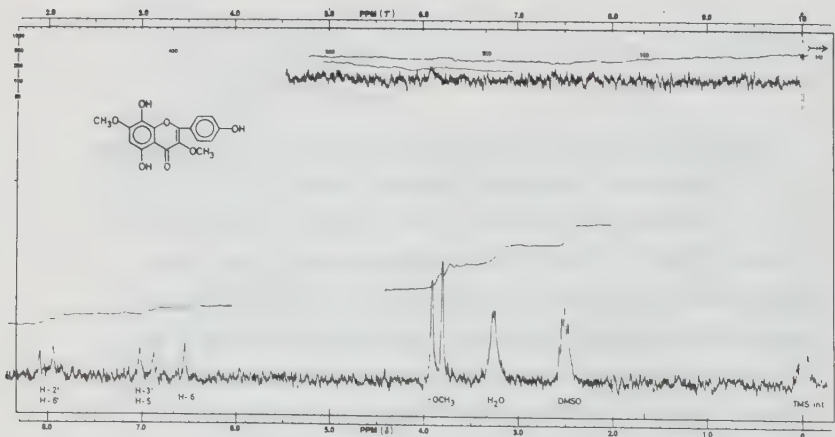


Abb. 17

NMR-Spektrum von synth. Herbacetin-3,7-dimethyläther

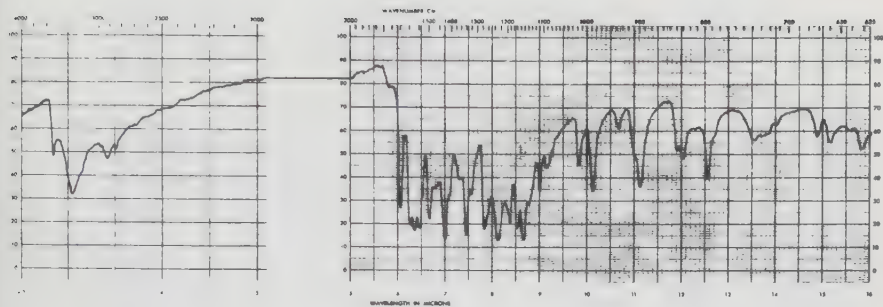


Abb. 18

IR-Spektrum von synth. Herbacetin-3,7-dimethyläther

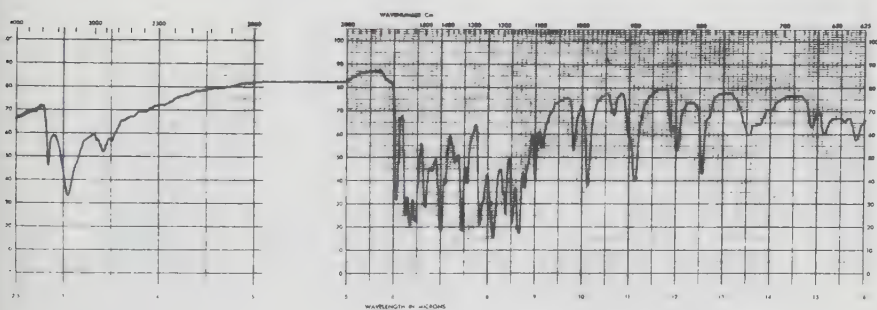
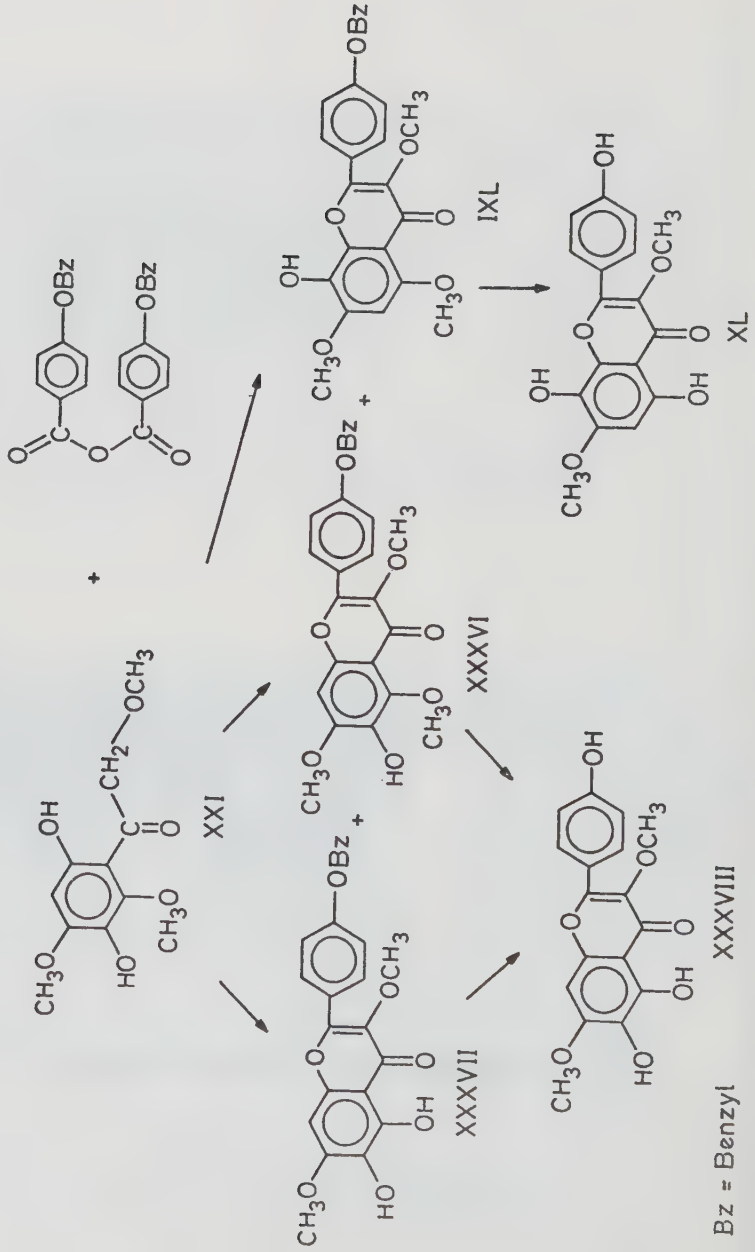


Abb. 19

IR-Spektrum von isol. Herbacetin-3,7-dimethyläther

Synthese von 6-Hydroxy-kämpferol-3,7-dimethyläther
und Herbacetin-3,7-dimethyläther



IX. Synthese von 4',6-Dimethoxy-3,5,7-trihydroxy-flavon (Betuletol)
und 3,4',6-Trimethoxy-5,7-dihydroxy-flavon

Bei der systematischen Untersuchung in der flavonreichen Familie der Betulaceen fanden WOLLENWEBER und LEBRETON⁶³⁾ in den Knospen von *Betula ermanii* Cham. zwei neue, noch nicht beschriebene Flavone. Aus dem Massen- und NMR-Spektrum leiteten sie die Strukturen 4',6-Dimethoxy-3,5,7-trihydroxy-flavon ("Betuletol") und 3,4',6-Trimethoxy-5,7-dihydroxy-flavon (= 3-Methyl-betuletol) ab.

In neueren Veröffentlichungen wurde über das Vorkommen von Betuletol und 3-Methyl-betuletol auch in verschiedenen *Alnus*- und *Betula*-Arten berichtet⁶⁴⁾. Diese Arten scheinen daher in besonderem Maße zur Biosynthese von 6-substituierten Flavonolen befähigt zu sein.

IX a. Synthese des 4',6-Dimethoxy-3,5,7-trihydroxy-flavons (XLV)

Zum Strukturbeweis von Betuletol hielten wir uns an das von FARKAS und STRELISKY⁶⁵⁾ ausgearbeitete Verfahren zur Synthese von 5,7-Dihydroxy-6-methoxy-flavonen. Ausgangsverbindung hierfür ist das schwer zugängliche 2-Hydroxy-5,6-dimethoxy-4-benzyloxy-acetophenon (XLI). Dieses aus 4-Benzyloxy-2-hydroxy-6-methoxy-acetophenon⁷²⁾ durch ELBS-Persulfatoxydation über das 4-Benzyl-oxy-2,5-dihydroxy-6-methoxy-acetophenon⁶⁵⁾ und anschließende Methylierung erhältliche Acetophenon (XLI) kondensierten wir mit

Anisaldehyd zum bisher nicht beschriebenen 2'-Hydroxy-4, 5', 6'-trimethoxy-4'-benzyloxy-chalkon (XLII). Der oxydative Ringschluß nach ALGAR-FLYNN und OYAMADA erfolgte in der von FARKAS, VERMES und NOGRADI bei der Pendulin-Synthese²²⁾ abgewandelten Methode. Dabei erhielten wir in etwa 10%iger Ausbeute das 4', 5, 6-Trimethoxy-7-benzyloxy-3-hydroxy-flavon (XLIII) und hieraus durch katalytische Hydrierung das 4', 5, 6-Trimethoxy-3, 7-dihydroxy-flavon (XLIV). Die partielle Entmethylierung am C₅ erzielten wir wieder durch Erhitzen mit konz. Salzsäure/Eisessig. Hierdurch gewannen wir das 4', 6-Dimethoxy-3, 5, 7-trihydroxy-flavon (XLV) in guter Ausbeute (70%).

Der Mischschmelzpunkt von synthetisiertem und natürlichem Flavonol ergab keine Depression und lag bei 222-224°C. Der Schmelzpunkt des synthetischen Acetates lag bei 208-211°C, der des natürlichen bei 204-207°C⁶³⁾. Auch die Rf-Werte beider Flavonole bei der Dünnschichtchromatographie (Kieselgel/BPA Rf: 0.69; BME Rf: 0.64) ebenso wie die UV-, IR- und NMR-Spektren zeigten völlige Übereinstimmung.

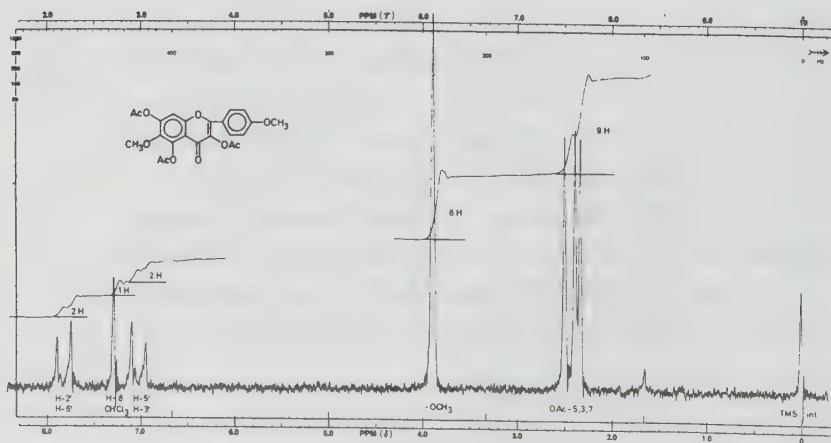


Abb. 20

NMR-Spektrum von synth. Betuletolacetat

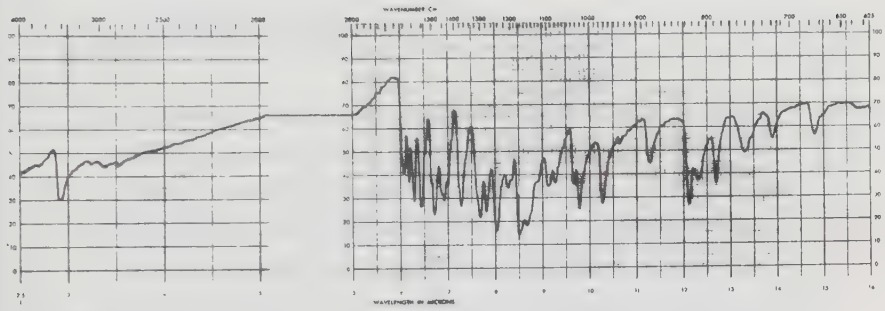


Abb. 21

IR-Spektrum von synth. Betuletol

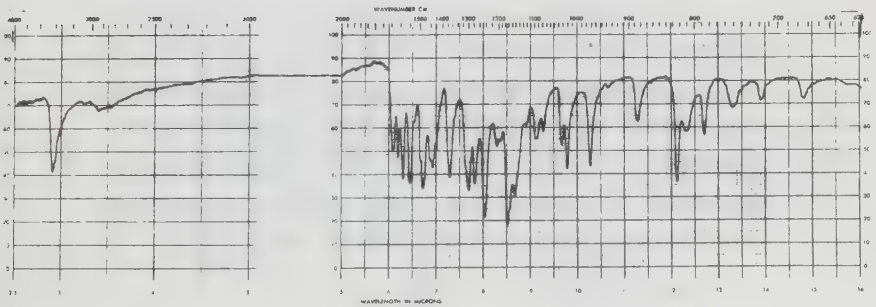


Abb. 22

IR-Spektrum von isol. Betuletol

IX b. Synthese von 3,4',6-Trimethoxy-5,7-dihydroxy-flavon (XLVIII)

Das zweite, neue Flavonol von *Betula ermanii* Cham. wurde als das 3-Methyl-betuletol identifiziert. Dieses ist bereits von GOUDARD und CHOPIN⁶⁷⁾ über eine ALLAN-ROBINSON-Synthese aus dem 2,4,6-Trihydroxy-3, ω -dimethoxy-acetophenon und Anissäureanhydrid dargestellt worden. Dieser Weg hat den Nachteil, daß - wie bereits erwähnt - bei der Kondensation nach ALLAN und ROBINSON als Nebenprodukt auch das 8-Isomere entsteht, das dann durch präparative Dünnschichtchromatographie abgetrennt werden muß.

Durch Einsatz der modifizierten ALGAR-FLYNN- und OYAMADA-Methode gelang uns die Synthese von Betuletol und dessen 3-Methyläther auf einem einfachen, eleganten Weg:

Das 4',5,6-Trimethoxy-7-benzyloxy-3-hydroxy-flavon (XLIII) aus der obigen Synthese IX a wurde mit Dimethylsulfat in üblicher Weise zum 3,4',5,6-Tetramethoxy-7-benzyloxy-flavon (XLVI) methyliert. Durch katalytische Hydrierung und vorsichtige Entmethylierung am C₅ mit Salzsäure/Eisessig erhielten wir das 3,4',6-Trimethoxy-5,7-dihydroxy-flavon (XLVIII) in 74%iger Ausbeute. Es zeigte in Schmelzpunkt, IR-, NMR- und UV-Spektrum Übereinstimmung mit dem natürlichen 3-Methyl-betuletol.

Prof. CHOPIN, Lyon, danken wir für eine Probe von 3-Methylbetuletol zu Vergleichszwecken.

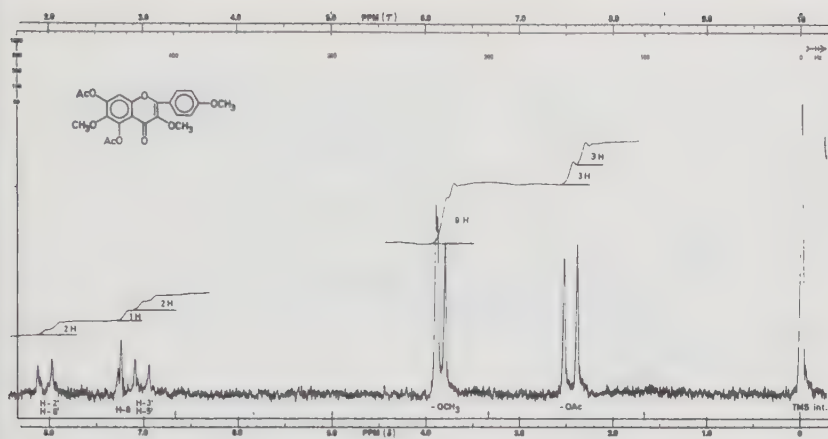


Abb. 23

NMR-Spektrum von synth. Diacetyl-3-methyl-betuletol

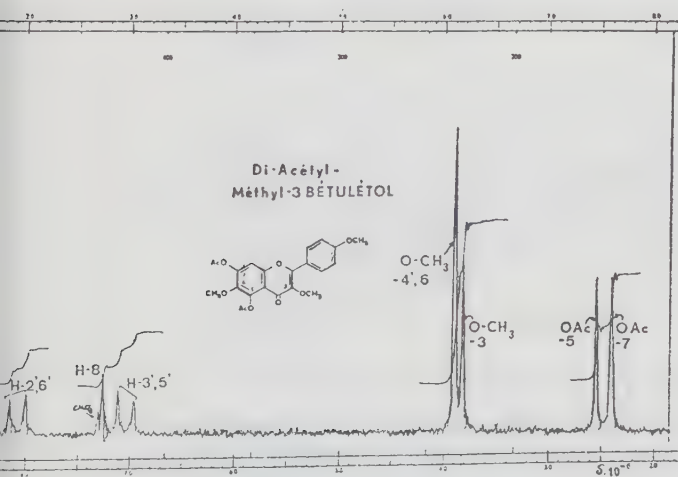
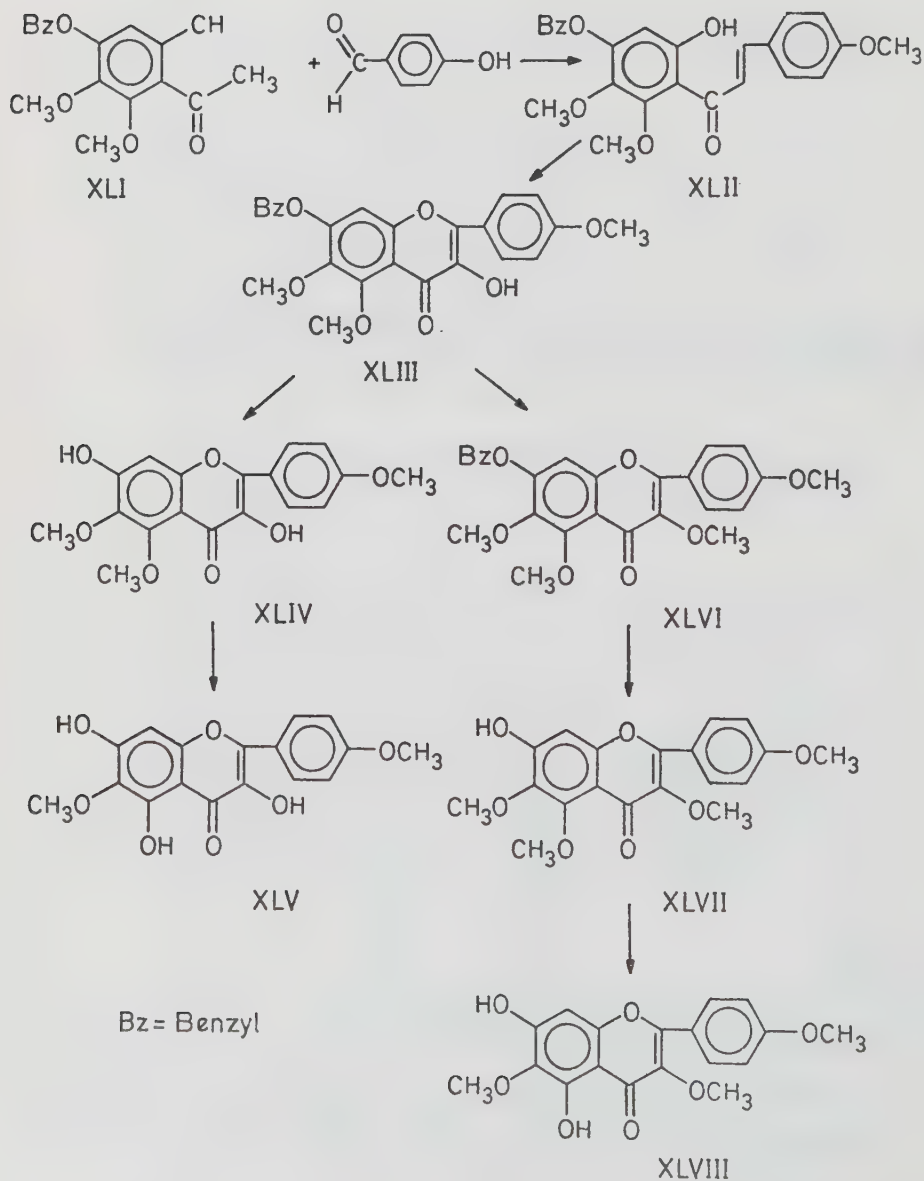


Abb. 24

NMR-Spektrum von isol. Diacetyl-3-methyl-betuletol

Synthese von Betuletol und 3-Methyl-betuletol



EXPERIMENTELLER TEIL

I. Allgemeine Untersuchungs- und Arbeitsmethoden

A) Dünnschichtchromatographie

1) Sorptionsmittel:

a) Kieselgel:

Für alle chromatographischen Untersuchungen wurden Kieselgel-60-Fertigplatten F₂₅₄, 20 x 20 cm der Firma Merck, Darmstadt, verwendet.

Die präparative Dünnschichtchromatographie wurde mit selbstgestrichenen Glasplatten der Größe 20 x 20 cm durchgeführt. Hierzu wurden 30 g Kieselgel GF₂₅₄ nach Stahl der Firma Merck, Darmstadt, in 100 ml Äthylacetat suspendiert und auf 10 Platten verteilt. Nach Lufttrocknung und Aktivieren bei 100°C waren die Platten gebrauchsfertig.

b) Polyamid:

10 g Polyamid zur DS-Chromatographie nach Stahl, Firma Macherey, Nagel u. Co, wurden mit 50 ml Methanol homogenisiert und auf 5 Platten verteilt. Nach Lufttrocknung waren die Platten gebrauchsfertig.

2) Fließmittelsysteme:

a) Für Kieselgelplatten:

BPA = Benzol/Pyridin/Ameisensäure (72:18:10) (Flavonaglykone)

BME = Benzol/Methanol/Eisessig (80:20:1) (Flavonaglykone und Vorstufen)

BM = Benzol/Methanol (90:10) (Acetophenone und Vorstufen)

TÄ = Toluol/Äthylacetat (5:4) (Acetate)

b) Für Polyamidplatten:

M = Methanol (Flavonaglykone)

3) Detektionsmittel:

Die entwickelten Dünnschichtplatten wurden nach dem Trocknen unter dem UV-Licht betrachtet und anschließend mit einem der folgenden Reagenzien besprüht:

a) 1%ige methanolische Eisen-III-chloridlösung (freie C₃-OH, C₅-OH oder o-Dihydroxy-Substitution)

b) konz. Schwefelsäure (Acetate)

B) Säulenchromatographie

Kieselgelsäulen:

Kieselgel 60, Korngröße 0,063 - 0,2 mm der Firma Merck wurde mit dem jeweiligen Elutionsmittel in die Säule eingeschlämmt. Die Tropfgeschwindigkeit betrug 15 - 20 Tropfen pro Minute bei einem Säulendurchmesser von 2 - 5 cm.

C) Physikalische Untersuchungen

1) Schmelzpunkte:

Die Substanzen wurden in der Trockenpistole bei den Temperaturen, die den Schmelzpunkten angepasst waren, über Diphosphorpentoxid getrocknet. Das Schmelzintervall bestimmten wir mit der Mikroschmelzapparatur nach Kofler, Firma C. Reichert, Austria. Die angegebenen Werte sind unkorrigiert.

2) Mikroanalysen:

Die Bestimmungen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München durchgeführt.

3) NMR-Spektren:

Die Kernresonanzspektren wurden am Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München mit einem Varian A-60A Kernresonanzspektrometer aufgenommen. Zur Messung wurden 30 - 50 mg Substanz in 0,5 ml Hexadeuterodimethylsulfoxid ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) oder Deuteriochloroform (CDCl_3) verwendet. Substanzmengen von 2 - 3 mg wurden mit einem Varian HA 100 Kernresonanzspektrometer im Max-Planck-Institut, Martinsried, untersucht.

4) IR-Spektren:

Die Infrarot-Spektren wurden mit einem Beckmann-Spezialphotometer IR 8 in Kaliumbromid aufgenommen. Konzentration: 1 - 1,5 mg Substanz pro 150 mg Kaliumbromid.

5) UV-Spektren:

Die Ultraviolett-Absorptionsspektren wurden mit einem automatisch registrierenden Spektralphotometer Beckmann DK-2A in Methanol p.a. oder Äthanol p.a. aufgenommen. Die Einwaagen betrugen 0,5 - 0,6 mg auf 50 ml Lösungsmittel (Stammlösung). Die Schichtdicke war 1 cm.

Für die UV-Spektren-Verschiebung wurden folgende Reagenzien verwendet:

- a) Natriummethylat/äthylat-lösung: 2,5 g Natrium in 100 ml Methanol/Äthanol. 3 ml einer doppelt konz. Stammlösung (1,0 - 1,2 g Flavon in 50 ml Lösungsmittel) wurden mit 3 ml der Natriummethylat/äthylatlösung versetzt und sofort gemessen.
- b) Natriumacetat: Die Stammlösung wurde mit wasserfreiem, pulverisiertem Natriumacetat gesättigt und sofort gemessen.
- c) Natriumacetat/Borsäure: Zu der mit Natriumacetat gesättigten Lösung wurde Borsäurepulver im Überschuß zugefügt.
- d) Aluminiumchlorid: 5 g trockenes Aluminiumchlorid in 100 ml Methanol/Äthanol. Zu 6 ml Stammlösung wurden 2 Tropfen der Aluminiumchloridlösung zugefügt und sofort gemessen.
- e) Aluminiumchlorid/Salzsäure: 1 Teil konz. Salzsäure mit 2 Teilen Wasser. Zu der mit Aluminiumchlorid versetzten Stammlösung wurden 2 Tropfen Salzsäure gegeben.

Für die Ausführung der Mikroanalysen und Messungen der IR-, NMR- und UV-Spektren danken wir Herrn Seligmann und Frau Bohm, Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München.

Herrn Dr. Sonnenbichler, Max-Planck-Institut, Martinsried, sagen wir Dank für die NMR-Aufnahmen kleiner Substanzmengen.

D) Chemische Verfahren

1) Acetylierung:

Die betreffende getrocknete Substanz wurde in der 10fachen Menge einer Mischung von Essigsäureanhydrid/wasserfreiem Natriumacetat (10:1) auf dem Dampfbad etwa 1/2 Stunde erhitzt und anschließend 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde das Reaktionsgemisch langsam in die 10-fache Menge Eiswasser eingerührt. Nach mehrstündigem Stehen wurde die Fällung abfiltriert, gut mit Wasser nachgewaschen und aus dem im Versuchsteil angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

2) Hydrolyse:

a) alkalisch:

Die Substanz wurde in der 50fachen Menge Methanol gelöst und mit der gleichen Menge 0,5 n Natriummethylatlösung 1/2 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit Essigsäure angesäuert und mit Wasser verdünnt. Nach dem Erkalten fiel das hydrolysierte Produkt aus. Es wurde abfiltriert und umkristallisiert.

b) sauer:

Das jeweilige Acetat wurde in der 200fachen Menge eines Äthanol/Chloroform-Gemisches gelöst und mit seiner vierfachen Menge Schwefelsäure (50%) 1 - 12 Stdn. lang unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Die Hydrolyse wurde chromatographisch verfolgt. Nach Abdestillieren der organischen Lösungsmittel und Verdünnen mit Wasser fielen die Flavonole amorph aus und wurden dann aus den jeweils angegebenen Lösungsmitteln auskristallisiert.

3) Methylierung:

Die Substanz wurde in der jeweils angegebenen Menge von über Calciumchlorid vorgetrocknetem und über Diphosphorpentoxyd destillierten Aceton gelöst und mit geglühtem Kaliumcarbonat und Dimethylsulfat (die Reinigung erfolgte durch Destillation über geglühtem Kaliumcarbonat) solange unter Rühren am Rückfluß erhitzt, bis chromatographisch alles umgesetzt war. Dann wurde die noch heiße Lösung abfiltriert und das zurückbleibende Kaliumcarbonat mit heißem, trockenem Aceton zwei- bis dreimal nachgewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer gaben wir konz. Ammoniaklösung hinzu und ließen bis zur Trockene rotieren. Das amorph ausgefallene Produkt wurde umkristallisiert.

4) Benzylierung:

Die Substanz wurde in trockenem Aceton (siehe 3) gelöst und mit geglühtem Kaliumcarbonat und Benzylchlorid, das über eine Säule von frisch geglühtem Kaliumcarbonat getropft worden war, bei Anwesenheit von frisch getrocknetem Kaliumjodid solange am Rückfluß erhitzt, bis chromatographisch das gewünschte Produkt entstanden war. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand solange mit Petroläther digeriert, bis der Geruch nach Benzylchlorid weitgehend verschwunden war. Die inzwischen fest gewordene Substanz wurde umkristallisiert.

5) Hydrierung:

Wenn es die Löslichkeit der Substanz zuließ, wurde sie in Äthylacetat gelöst. Nach Hinzufügen einer kleinen Menge Palladium-Aktivkohle (10%) und einiger Tropfen Essigsäure wurde die Lösung unter Wasserstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur solange gerührt, bis chromatographisch kein Ausgangsprodukt nachzuweisen war. Dann wurde über ein Kohlefilter abfiltriert, im Vakuum bis zur Trockene eingeeengt und umkristallisiert.

II. Synthese von 4',5,7-Trihydroxy-3,6,8-trimethoxy-flavon (XV)

1) 1,2,3-Tribenzyloxy-benzol (I)

100 g Pyrogallol wurden in 400 ml frisch destilliertem Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 312 ml Benzylchlorid und 350 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat wurde unter kräftigem Rühren und Rückfluß 1 Std. bei Feuchtigkeitsausschluß gekocht. Das noch heiße Reaktionsprodukt wurde auf 2 l Eiswasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser, dann mit 1 l Wasser/Methanol 1:1 und schließlich mit 3/4 l kaltem Methanol gewaschen. Umkristallisation aus 2 l Methanol. Ausbeute nach Aufarbeiten der Mutterlauge: 275 g (87% d.Th.) Schmp. 68-69°C (Lit.⁴⁾ 70°C).

2) 2,6-Dibenzyloxy-1,4-benzochinon (II)

Zu einer Lösung von 80 g 1,2,3-Tribenzyloxy-benzol (I) in 800 ml Eisessig wurden bei 40°C 40 ml Salpetersäure (d = 1.19) zugesetzt. Nachdem die Mischung 4 Stdn. bei Zimmertemperatur gestanden hatte, wurde das abgeschiedene, hellgelbe Produkt (vorwiegend 5-Nitro-1,2,3-tribenzyloxy-benzol) abgesaugt. Dem rötlich-braunen Filtrat wurden nochmals bei 40°C 40 ml Salpetersäure (d = 1.19) zugesetzt. Bis zum folgenden Tag hatte sich das stark gelb gefärbte Chinon abgeschieden, das abgesaugt und mit Wasser säurefrei gewaschen wurde. Nach Umkristallisation aus Aceton fielen lange, gelbe Nadeln vom Schmp. 201-203°C (Lit.⁵⁾ 200-201°C) aus. Ausbeute: 47 g (72% d.Th.).

3) 2,6-Dibenzylloxy-1,4-hydrochinon (III)

100 g 2,6-Dibenzylloxy-1,4-benzochinon (II) in 500 ml Dimethylformamid gelöst, wurden mit 200 g Natriumdithionit und 250 ml Wasser unter gelegentlichem Umschwenken solange auf dem Wasserbad erhitzt, bis die gelbe Farbe verschwunden war. Das Reaktionsprodukt wurde auf 5 l Eiswasser gegossen, über Nacht stehen gelassen, dann das Präzipitat abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das luftgetrocknete Reduktionsprodukt kristallisierte in farblosen Plättchen vom Schmp. $112-113^{\circ}\text{C}$ (Lit.⁵⁾ $113-114^{\circ}\text{C}$). Ausbeute: 91 g (91% d.Th.)

4) 2,6-Dibenzylloxy-1,4-dimethoxy-benzol (IV)

50 g 2,6-Dibenzylloxy-1,4-hydrochinon (III) wurden in 500 ml Äthanol weitgehend gelöst. Durch ein fließendes Wasserbad wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf $10-15^{\circ}\text{C}$ gehalten. Unter kräftigem Rühren wurden nun 67 ml Dimethylsulfat und 50 g Natronlauge (60 g NaOH in 150 g H_2O) zugefügt. Durch Zugabe einer Spatelspitze von Natriumdithionit und Austreiben der Luft im Kolben mittels Stickstoff konnte ein Braunwerden der Lösung vermieden werden. Beim Zutropfen von weiteren 29 g der gleichen konz. Natronlauge erwärmte sich das Gemisch kurzzeitig auf 45°C . Nach 12 Stdn. schied sich das Dimethylprodukt ab, das abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert wurde. Farblose Kristalle vom Schmp. $82-83^{\circ}\text{C}$ (Lit.^{6) 7)} $82-83^{\circ}\text{C}$). Ausbeute: 42 g (77% d.Th.)

5) 2-Hydroxy-4-benzylloxy-3,6-dimethoxy-acetophenon (V)

In einer Lösung von 10,8 g Aluminiumchlorid in 80 ml abs. Äther wurden 14 g 1,4-Dimethoxy-2,6-dibenzylloxy-benzol (IV) suspendiert. Zu dieser Suspension wurden unter Rühren und starker Eiskühlung

(Eis/Kochsalzmischung) im Verlauf von 1 Std. 3,2 g Acetylchlorid zugetropft. Das Gemisch wurde 3 Stdn. weiter gerührt, wobei sich ein gelb-grünes Öl abschied. Anschließend wurde vorsichtig bei fortdauernder Eiskühlung mit 120 ml 10%iger Natronlauge und 120 ml Äther versetzt, gerührt und die Ätherphase abgetrennt. Die Extraktion mit Äther wurde noch 3-4 mal wiederholt. Die vereinigten Ätherlösungen wurden im Vakuum eingeengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Hellgelbe Nadeln vom Schmp. $110-112^{\circ}\text{C}$ (Lit.^{8) 9) 10)} $110-112^{\circ}\text{C}$). Ausbeute: 5,4 g (44% d. Th.)

6) 2,5-Dihydroxy-4-benzyloxy-3,6-dimethoxy-acetophenon (VI)

Zu einer Suspension von 8,0 g 2-Hydroxy-4-benzyloxy-3,6-dimethoxy-acetophenon (V), 5,4 g Natriumhydroxyd und 80 ml Wasser wurde bei $5-10^{\circ}\text{C}$ unter Rühren eine Lösung von 7,8 g Kaliumperoxodisulfat in 160 ml Wasser innerhalb von 4 Stdn. zugetropft. Nach weiteren 6 Stdn. wurde vorsichtig mit konz. Salzsäure bis pH 4 angesäuert, wobei sich das nicht umgesetzte Ausgangsprodukt abschied. Das rotbraune Filtrat wurde 2mal mit je 40 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde dann mit 6 g Natriumsulfit, 50 ml konz. Salzsäure und 200 ml Chloroform 1 Std. unter Rückfluß auf dem Dampfbad erhitzt. Die Chloroformphase wurde nun mit Wasser gewaschen, 2mal mit je 50 ml 5%iger Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt und erneut mit Wasser gewaschen. Nach Abdunsten des Lösungsmittels erhielt man ein gelbbraunes Öl, das zur weiteren Reinigung über eine kurze Kieselgelsäule (Laufmittel: Chloroform) filtriert wurde. Nach erneutem Einengen gelbe Kristalle vom Schmp. $60-62^{\circ}\text{C}$ (Lit.¹⁰⁾ $60-62^{\circ}\text{C}$). Ausbeute: 2,1 g (25% d. Th.).

7) 2-Hydroxy-4-benzyloxy-3,5,6-trimethoxy-acetophenon (VII)

In einem Gemisch aus 340 ml Petroläther (30-50°C) und 170 ml trockenem Benzol wurden 4,3 g 2,5-Dihydroxy-4-benzyloxy-3,6-dimethoxy-acetophenon (VI), 1,6 g Dimethylsulfat und 17 g geglähtes Kaliumcarbonat unter Rühren und Rückfluß 18 Stdn. gekocht. Zur Abtrennung des nicht umgesetzten Ausgangsproduktes wurde das Filtrat 4mal mit je 125 ml 10%iger Kaliumcarbonatlösung und weitere 3mal mit je 35 ml 20%iger Kaliumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Nach vorsichtigem Ansäuern konnten 0,7 g Ausgangsprodukt zurückgewonnen werden. Die Petroläther/Benzolphase wurde mit Wasser nachgewaschen, eingengt und das zurückbleibende, gelbe Öl zur Chromatographie auf eine Kieselgel-Säule aufgetragen ($\varnothing = 5$ cm, Länge: 35 cm). Nach dem Entwickeln mit Benzol/Methanol 9:1 und Einengen konnten 2,5 g eines hellgelben, öligen Produktes gewonnen werden, das nach mehreren Tagen im Eisschrank auskristallisierte. Schmp. 33-34°C (Lit.¹⁷⁾ 35-36°C). Ausbeute: 3,15 g (70% d.Th.).

8) 2',4-Dihydroxy-4'-benzyloxy-3',5',6'-trimethoxy-chalkon (VIII)

1,1 g 2-Hydroxy-4-benzyloxy-3,5,6-trimethoxy-acetophenon (VII) und 600 mg p-Hydroxy-benzaldehyd wurden in 15 ml Äthanol p.a. gelöst. In die eisgekühlte Lösung tropften wir langsam 15 ml 60%ige Kalilauge. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 48 Stdn. bei Raumtemperatur geschüttelt. Unter Eiskühlung wurde die Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert und mit 100 ml Wasser verdünnt. Das Äthanol wurde im Vakuum abdestilliert, wobei sich eine rote, zähe Masse abschied, von der die wässrige Phase abdekantiert wurde. Das Chalkon wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und eingengt. Der Rückstand kristallisierte nach einigen

Tagen aus und konnte aus verd. Methanol umkristallisiert werden. Orangerote Prismen vom Schmp. $115-116^{\circ}\text{C}$ (Lit.¹²⁾ $115-116^{\circ}\text{C}$). Ausbeute: 0,9 g (62% d.Th.).

9) 3,4'-Dihydroxy-7-benzyloxy-5,6,8-trimethoxy-flavon (IX)

300 mg 2',4-Dihydroxy-4-benzyloxy-3',5',6'-trimethoxy-chalkon (VIII) wurden in 3,5 ml Äthanol p.a. und 0,75 ml einer 17%igen Wasserstoffsuperoxydlösung gelöst. In die leicht siedende Lösung tropften wir innerhalb von 15 Min. 4,2 ml einer 6,6%igen Natronlauge. Das Reaktionsgemisch blieb dann 2 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Anschließend verdünnten wir mit 20 ml Wasser und leiteten in die Lösung 30 Min. lang Kohlendioxyd bis zur Sättigung ein, wobei das Flavonol amorph ausfiel. Nach Reinigung über das Diacetat, gelbliche Prismen vom Schm. $179-180^{\circ}\text{C}$ (Lit.³⁾ $178-180^{\circ}\text{C}$). Ausbeute: 60 mg (19% d.Th.).

10) 3,4'-Diacetoxy-7-benzyloxy-5,6,8-trimethoxy-flavon (X)

3,4'-Dihydroxy-7-benzyloxy-5,6,8-trimethoxy-flavon (IX) wurde mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat in der üblichen Weise acetyliert. Aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. $157-159^{\circ}\text{C}$ (Lit.¹²⁾ $158-159^{\circ}\text{C}$).

11) 3-Acetoxy-4',7-dibenzyloxy-5,6,8-trimethoxy-flavon (XI)

0,1 g 3,4'-Diacetoxy-7-benzyloxy-5,6,8-trimethoxy-flavon (X), gelöst in 20 ml trockenem Aceton, wurden mit 20 mg trockenem Kaliumjodid, 250 mg geglühtem Kaliumcarbonat und 50 mg Benzyl-

chlorid versetzt und 36 Stdn. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wurde abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit heißem Aceton gewaschen. Nach Abdunsten des Lösungsmittels im Vakuum wurde das zurückbleibende Öl solange mit Petroläther digeriert, bis alles Benzylchlorid entfernt war. Das entstandene Gemisch aus mono-, di- und tribenzyliertem Flavonol wurde mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie an Kieselgel getrennt (aufgetragene Menge je Platte 20 x 20 cm 20 mg, Toluol/Äthylacetat 5:4, R_f 0.78). UV: blau. Nach dem Eluieren mit Aceton p.a., Abzentrifugieren und Einengen konnten aus Methanol farblose Nadeln kristallisiert werden. Schmp. 147-148⁰C. Ausbeute: 20 mg (18% d.Th.).

$C_{34}H_{30}O_9$ (582.60) ber.	C 70.09	H 5.19
	gef. C 70.15	H 5.24

UV: (Äthanol) λ_{max} (log ϵ) 266 nm (4.397), 324 (4.438)

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm): 2.36 s ($OCOCH_3$); 3.87-3.95 s (3 OCH_3); 5.16 und 5.29 s (2 OCH_2); 7.09 d (H-3',5'; J = 9 Hz); 7.42 m (2 C_6H_5); 7.89 d (H-2',6'; J = 9 Hz)

12) 3-Hydroxy-4',7-dibenzylloxy-5,6,8-trimethoxy-flavon (XII)

0,1 g 3-Acetoxy-4',7-dibenzylloxy-5,6,8-trimethoxy-flavon (XI) wurde in 10 ml Äthanol, 10 ml Chloroform und 0,2 ml konz. Schwefelsäure sowie 0,2 ml Wasser gelöst und 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren der organischen Lösungsmittel und Verdünnen mit Wasser fiel das Flavonol amorph aus. Umkristallisation aus Methanol ergab hellgelbe Nadeln vom Schmp. 122-123⁰C. Ausbeute: 88 mg (95% d.Th.).

$C_{32}H_{28}O_8$ (540,57)

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0,87 $FeCl_3$: schwarz-braun

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm): 3,92, 3,97, 4,00 s ($3 OCH_3$); 5,17 und 5,31 s ($2 OCH_2$);
7,13 d (H-3',5'; J = 9 Hz); 7,42 m ($2 C_6H_5$); 8,24 d (H-2',6';
J = 9 Hz)

13) 4',7-Dibenzoyloxy-3,5,6,8-tetramethoxy-flavon (XIII)

80 mg 3-Hydroxy-4',7-dibenzoyloxy-5,6,8-trimethoxy-flavon (XII),
1 ml Dimethylsulfat, 1,5 g getrocknetes Kaliumcarbonat und 10 ml
trockenes Aceton wurden unter Rühren und Rückfluß 4 Stdn. lang
erhitzt. Die Lösung wurde abfiltriert und der Rückstand mehrmals
mit Aceton gewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels gab man
konz. Ammoniaklösung hinzu und ließ bis zur Trockene rotieren.
Nach Umkristallisation aus Methanol/Chloroform weiße Rhomben
vom Schmp. 146-147°C. Ausbeute: 60 mg (73% d. Th.).

$C_{33}H_{30}O_8$ (554,60) ber. C 71,47 H 5,45
gef. C 71,75 H 5,32

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0,92 TÄ: Rf 0,69

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm): 3,88, 3,91, 3,98 s ($4 OCH_3$); 5,17 und 5,29 s ($2 OCH_2$);
7,11 d (H-3',5'; J = 9 Hz); 7,41 m ($2 C_6H_5$); 8,12 d (H-2',6';
J = 9 Hz)

14) 5,7-Dihydroxy-4'-benzoyloxy-3,6,8-trimethoxy-flavon (XIV)

40 mg 4',7-Dibenzoyloxy-3,5,6,8-tetramethoxy-flavon (XIII) wurden
in einer Lösung aus 10 ml abs. Äther und 40 mg Aluminiumchlorid

suspendiert und bei Raumtemperatur 8 Stdn. lang gerührt. Das Gemisch wurde mit 10 ml Wasser und 1 ml konz. Salzsäure versetzt und 20 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abzug des Äthers schied sich eine orangefarbene, ölige Masse ab, die mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie gereinigt wurde (Kieselgel, Toluol/Äthylacetat 5:4, Rf 0.60). Aus Methanol gelbliche Nadeln, Schmp. 158-160°C. Ausbeute: 14,5 mg (45% d.Th.).



DC: Kieselgel/BPA: Rf. 0.84

UV: (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 277 nm (4.387), 334 (4.366)
+Na-acetat : 272, 305 sh, 378

15) 4',5,7-Trihydroxy-3,6,8-trimethoxy-flavon (XV)

30 mg 5,7-Dihydroxy-4'-benzyloxy-3,6,8-trimethoxy-flavon (XIV), gelöst in 10 ml Äthanol p.a. wurden mit einer kleinen Spatelspitze Palladiumkohle (10%) versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre 8 Stdn. gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand über das Triacetat gereinigt. Der sauren Hydrolyse folgte Umkristallisation aus Methanol. Gelbliche Nadeln vom Schmp. 243-245°C. Ausbeute: 19.5 mg (81% d.Th.).



UV: (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 275 nm (4.279), 338 (4.241)
+Na-acetat: 282 nm (4.36), 402 (4.25)
+ AlCl₃ : 235 sh, 286, 312, 365

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.33 BPA: Rf 0.71 BM: Rf 0.59

16) 4', 5, 7-Triacetoxy-3, 6, 8-trimethoxy-flavon (XV ac)

4', 5, 7-Trihydroxy-3, 6, 8-trimethoxy-flavon (XV) wurde mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat in üblicher Weise acetyliert. Nach Aufarbeitung aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 159°C.

$C_{24}H_{22}O_{11}$ (486.44) ber. C 59.25 H 4.56

gef. C 59.05 H 4.52

UV: (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 220 (sh), 262 (4.289), 310 (4.164),
333 (sh)

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.66 UV: blau

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm): 2.35, 2.42, 2.51 s (3 $OCOCH_3$); 3.84, 3.88, 4.01 s
(3 OCH_3); 7.28 d (H-3', 5'; J = 9 Hz); 8.15 d (H-2', 6'; J = 9 Hz)

III. Synthese von 3,3'-Dimethoxy-4',5,6,7-tetrahydroxy-flavon

(Quercetagetin-3,3'-dimethyläther) (XVIII)

1) 3-Methoxy-4-benzyloxy-benzoesäure

25 g Vanillinsäure wurden mit 29 ml Benzylchlorid, 75 ml Dimethylformamid und 46 g geglühtem Kaliumcarbonat 3 Stdn. im Ölbad bei 160°C unter Rückfluß erhitzt. Die dunkelbraune Mischung wurde dann in 750 ml Wasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen. Nach dem Auflösen des Rückstandes in 150 ml Methanol wurden 30 ml 40%ige Natronlauge zugefügt und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Ganze wurde erneut in 750 ml Wasser gegossen, mit Salzsäure vorsichtig angesäuert und der Niederschlag abgesaugt. Nach Umkristallisation aus Methanol weiße Kristalle vom Schmp. 170-171°C (Lit.²⁸⁾ 172-173°C). Ausbeute: 25,9 g (67,5% d.Th.).

2) 3-Methoxy-4-benzyloxy-benzoesäurechlorid

10 g 3-Methoxy-4-benzyloxy-benzoesäure wurden mit 50 ml frisch über Leinöl destilliertem Thionylchlorid 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung engten wir im Vakuum ein und entfernten die Reste des Thionylchlorids durch 3maliges Abdampfen mit trockenem Benzol. Der Rückstand wurde aus wenig trockenem Benzol umkristallisiert. Schmp. 63-64°C (Lit.²⁸⁾ 66°C). Ausbeute: 11 g

3) 3-Methoxy-4-benzyloxy-benzoesäureanhydrid

11 g 3-Methoxy-4-benzyloxy-benzoesäurechlorid wurden mit 20 ml trockenem Pyridin auf dem Dampfbad bis zur Lösung erwärmt. Die Lösung wurde in eine Mischung von 40 ml Eiswasser und 20 ml konz. Salzsäure gegossen, der Niederschlag abgesaugt und gut mit Eiswasser gewaschen. Man trocknete im Vakuumexsiccator über Diphosphorpentoxyd. Das Anhydrid wurde aus trockenem Benzol umkristallisiert. Schmp. 136°C (Lit.²⁸⁾ 139°C). Ausbeute: 9,2 g (93% d.Th.).

4) 3,3'-Dimethoxy-4'-benzyloxy-5,6,7-trihydroxy-flavon (XVII)

220 mg 2,4,5-Trihydroxy- ω ,6-dimethoxy-acetophenon (XVI)¹²⁾ 66) und 2,088 g 3-Methoxy-4-benzyloxy-benzoesäureanhydrid wurden gut verrieben und mit 1 ml frisch destilliertem Triäthylamin versetzt. Das Gemisch wurde 1 Std. bei $130\text{--}140^{\circ}\text{C}$ im Ölbad unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wurden zu der braunen Schmelze 5 ml Äthanol und 1,5 ml 60%ige Kalilauge gegeben und das Ganze 1/2 Std. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Das Äthanol wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit verd. Salzsäure bis pH 3 angesäuert, wobei sich ein Flavongemisch und überschüssige Benzyloxy-vanillinsäure abschieden. Die Reinigung und weitgehende Abtrennung von mitausgefällter Säure erfolgte über das Acetat. Nach der sauren Hydrolyse und präparativen Dünnschichtchromatographie an Kieselgel mit Benzol/Äthylacetat/Methanol/Eisessig 20/10/5/1 erhielten wir das kristalline Flavon, das nochmals aus Äthanol umkristallisiert wurde. Schmp. $161\text{--}163^{\circ}\text{C}$. Ausbeute: 45 mg (10% d.Th.).

$C_{24}H_{20}O_8$ (436.42)

DC: Kieselgel/ BPA: Rf 0.49 Benzol/Äthylacetat/Methanol/Eisessig (20:10:5:1) Rf 0.69 Polyamid/M: Rf 0.41

NMR-Spektrum, $(CD_3)_2SO$, TMS int.

δ (ppm): 3.80 und 3.87 s (2 OCH_3); 5.23 s (OCH_2 -); 6.62 s (H-8); 7.35-7.55 m (C_6H_5 -)

Bei dieser Reaktion war gleichzeitig das 3,3'-Dimethoxy-4',5,6,7-tetrahydroxy-flavon (XVIII) entstanden. Durch präparative Dünnschichtchromatographie mit Benzol/Äthylacetat/MeOH/Eisessig (20:10:5:1) konnte dieses mit einem Rf von 0.40 abgetrennt werden. Das NMR-Spektrum ergab, daß es mit der unter 6) entstandenen Substanz identisch war.

- 5) 3,3'-Dimethoxy-4'-benzyloxy-5,6,7-triacetoxy-flavon (XVII ac) und 3,3'-Dimethoxy-4',5,6,7-tetraacetoxy-flavon (XVIII ac)

Das bei der ALLAN-ROBINSON-Zyklisierung entstandene Flavongemisch wurde nach der üblichen Natriumacetat/Essigsäureanhydrid-Methode acetyliert. Das Reaktionsprodukt wurde in Chloroform aufgenommen und solange mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt, bis chromatographisch fast keine 3-Methoxy-4-benzyloxybenzoesäure mehr nachzuweisen war. Das Umkristallisieren aus Äthanol und Chloroform lieferte ein Gemisch aus zwei Flavonacetaten, die durch Chromatographie nicht zu trennen waren.

6) 3,3'-Dimethoxy-4',5,6,7-tetrahydroxy-flavon (XVIII)

60 mg 3,3'-Dimethoxy-4'-benzyloxy-5,6,7-trihydroxy-flavon (XVII) wurden in 25 ml Äthanol p.a. gelöst. Dann versetzten wir die Lösung mit einer kleinen Spatelspitze Palladium-Aktivkohle und 3 Tropfen Eisessig und rührten bei Zimmertemperatur 6 Stdn. unter Wasserstoffatmosphäre. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdunsten des Lösungsmittels wurde aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 242-244°C. Ausbeute: 40 mg (85% d.Th.).

$C_{17}H_{14}O_8$ (346,30) ber. C 58.96 H 4.07
gef. C 58.70 H 4.30

UV: (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 223 (4.489), 246 (4.434), 265 sh,
280 (sh), 350 (4.344)
+Na-acetat: 285 nm (sh), 308 (4.133), 392 (4.350)
+AlCl₃: 213 (4.485), 238 sh, 255 sh, 280 sh,
301 (4.319), 395 (4.485)

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.41 Benzol/Methanol/Äthylacetat/Eis-
essig (20:10:5:1): Rf 0.40 Polyamid/M: Rf 0.39

NMR-Spektrum, $(CD_3)_2SO$, TMS int.

δ (ppm): 3.84 und 3.90 s (2 OCH₃); 6.61 s (H-8); 7.00 d (H-5';
J = 9 Hz); 7.50-7.70 m (H-2',6'; J = 9 Hz); 9.90 s (br.) (OH-
4',6,7); 12.60 s (br.) (OH-5)

7) 3,3'-Dimethoxy-4',5,6,7-tetraacetoxy-flavon (XVIII ac)

3,3'-Dimethoxy-4',5,6,7-tetrahydroxy-flavon (XVIII) wurde mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat in üblicher Weise acetyliert. Nach der Umkristallisation erhielten wir farblose Nadeln aus Äthanol/Chloroform vom Schmp. 190-192°C.

$C_{25}H_{22}O_{12}$ (514.45) ber. C 58.37 H 4.31
gef. C 58.10 H 4.28

UV: (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 245 nm (4.371), 325 (4.236)

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.47 UV: blaue Fluoreszenzminderung

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm): 2.35 s (3 $OCOCH_3$); 2.48 s ($OCOCH_3-5$); 3.85 und 3.94 s (2 OCH_3); 7.20 d (H-5'; J = 9 Hz); 7.46 s (H-8); 7.60-7.80 m (H-2', 6'; J = 9 Hz)

IV. Synthese von 3,7-Dimethoxy-3',4',5,6-tetrahydroxy-flavon (Querce-
tagetin-3,7-dimethyläther) (XXIII) und 3,7-Dimethoxy-3',4',5,8-
tetrahydroxy-flavon (Gossypetin-3,7-dimethyläther) (XXV)

1) 2,4,6-Trihydroxy- ω -methoxy-acetophenon (XIX)

In eine eisgekühlte Mischung von 41,5 g getrocknetem Phloroglucin und 46,5 g Methoxy-acetonitril in 200 ml wasserfreiem Äther wurde nach Zusatz von 10 g geschmolzenem und pulverisierten Zinkchlorid etwa 2 Stdn. lang ein starker Strom von trockenem Salzsäuregas eingeleitet. Unter Verschuß mit einem Calciumchloridrohr wurde das Ganze 24 Stdn. im Kühlraum aufbewahrt. Dann wurde erneut 3 Stdn. lang Salzsäuregas eingeleitet und nach weiteren 24 Stdn. das entstandene Ketimin-hydrochlorid abfiltriert und mit Äther gewaschen. Die Hydrolyse zum Keton erfolgte durch 2ständiges Kochen mit 2 l Wasser, aus dem das Keton beim Erkalten ausfiel. Nach Umkristallisation aus Methanol/Wasser hellgelbe Kristalle vom Schmp. 190-192°C (Lit.³²⁾ 192°C). Ausbeute: 39 g (60% d.Th.).

2) 2-Hydroxy- ω ,4,6-trimethoxy-acetophenon (XX)

21 g getrocknetes 2,4,6-Trihydroxy- ω -methoxy-acetophenon (XIX) wurden in einer Mischung aus 159 ml wasserfreiem Aceton und 468 ml wasserfreiem Benzol gelöst und mit 52,5 g geglühtem Kaliumcarbonat und 20,49 g Dimethylsulfat 24 Stdn. unter Rückfluß auf dem Magnetrührer gekocht. Nach dem Abfiltrieren der anorganischen Salze wurde das Filtrat 5mal mit einer 5%igen Kalilauge ausgeschüttelt. Durch Ansäuern und 2ständiges Stehen im Eisschrank konnte das Acetophenon zur Abscheidung gebracht werden. Nach Kristallisation aus Äthanol/Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 100-101°C (Lit. ³³⁾ 103-104°C). Ausbeute: 15,4 g (64% d.Th.).

3) 2,5-Dihydroxy- ω ,4,6-trimethoxy-acetophenon (XXI)

Zu einer Suspension von 6,6 g 2-Hydroxy- ω ,4,6-trimethoxy-acetophenon (XX) in 100 ml 5%iger Natronlauge wurde bei 15-20°C im Verlauf von 3 Stdn. unter Rühren eine Lösung von 8 g Kaliumperoxydisulfat in 100 ml Wasser zugetropft. Nach 20ständigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde unter Eiskühlung vorsichtig mit Salzsäure auf pH 3-4 gebracht, wobei sich das nicht umgesetzte Ausgangsprodukt abschied, das nach Reinigung erneut für die Reaktion verwendet werden konnte. Das gelb-orange Filtrat wurde mit 1 g Natriumsulfit und mit 30 ml konz. Salzsäure auf dem Wasserbad ca. 15 Min. erhitzt. Von der entstandenen braunen, klebrigen Masse wurde abdekantiert und die gelbe, wässrige Lösung 8mal mit je 25 ml Äthylacetat ausgeschüttelt. Nach Einengen und Umkristallisation aus Wasser/Methanol und schließlich Aceton hellgelbe Nadeln vom Schmp. 133-134°C (Lit. ³⁴⁾ 135-136°C; ³⁵⁾ 139-140°C). Ausbeute: 1,2 g (17% d.Th.).

4) 3,4-Dibenzyloxy-benzoesäure

20 g Protocatechusäure, 150 ml Dimethylformamid, 55 g geglühtes Kaliumcarbonat und 50 ml Benzylchlorid wurden in einem Ölbad bei 160°C 1 Std. unter Rückfluß gerührt und danach in 500 ml Wasser gegossen. Der rasch fest werdende Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und mit einem Gemisch aus 300 ml Methanol und 60 ml 40%iger Natronlauge 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wurde in 2 l Wasser gegossen und mit Salzsäure angesäuert. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. $186-188^{\circ}\text{C}$ (Lit.²⁸) 185°C). Ausbeute: 39,5 g (91% d.Th.).

5) 3,4-Dibenzyloxy-benzoesäurechlorid

11,0 g 3,4-Dibenzyloxy-benzoesäure wurden mit 44 ml frisch über Leinöl destilliertem Thionylchlorid unter Rückfluß bis zur klaren Lösung erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde im Vakuum abdestilliert. Restliche Mengen konnten durch wiederholtes Abdestillieren von wasserfreiem Benzol entfernt werden. Das Säurechlorid blieb als farbloses, kristallines Pulver zurück. Umkristallisation aus trockenem Benzol/Petroläther 4:1. Schmp. $94-95^{\circ}\text{C}$ (Lit.²⁸) 96°C). Ausbeute: 12 g

6) 3,4-Dibenzyloxy-benzoesäureanhydrid

12 g 3,4-Dibenzyloxy-benzoesäurechlorid wurden mit 16 ml Pyridin auf dem Wasserbad bis zur Lösung erwärmt. Die Lösung wurde in ein Gemisch aus 40 ml Eiswasser und 16 ml konz. Salzsäure gegossen, der Niederschlag rasch abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und

im Vakuumexsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet. Weiße Kristalle aus trockenem Aceton vom Schmp. 122-123°C (Lit.²⁸) 128-129°C).

7) 3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzoyloxy-5,6-dihydroxy-flavon (XXII)

300 mg 2,5-Dihydroxy-~~3~~4,6-trimethoxy-acetophenon (XXI) und 2,5 g gut getrocknetes 3,4-Dibenzoyloxy-benzoesäureanhydrid wurden zusammen mit 1,5 ml frisch destilliertem Triäthylamin 2 Std. unter Rückfluß bei 130-140°C im Ölbad erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurden 7,5 ml Äthanol und 2,25 ml 60%ige Kalilauge zugegeben und 1/2 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdunsten des Äthanol und Aufnehmen in Wasser wurde mit Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und mit Äthylacetat in der Siedehitze gelöst. Beim Abkühlen kristallisierte die Hauptmenge der 3,4-Dibenzoyloxy-benzoesäure aus, die dadurch weitgehend abgetrennt werden konnte. Die Mutterlauge enthielt ein Gemisch von Flavonen, die über die Acetate gereinigt wurden. Nach der präparativen Dünnschichtchromatographie der Acetate und der anschließenden vorsichtigen, sauren Hydrolyse in 0,1 n schwefelsaurer Lösung erhielten wir das 3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzoyloxy-5,6-dihydroxy-flavon in Form von gelben, monoklinen Kristallen aus Methanol vom Schmp. 183-184°C. Ausbeute: 17,5 mg (2,5% d.Th.).

$C_{31}H_{26}O_8$ (526.54)

UV: (Dioxan) λ_{max} (log ϵ): 282 nm (4.299), 340 (4.397)

DC: Kieselgel/BME : Rf 0.84 BPA: Rf 0.77 Polyamid/M: Rf 0.41

UV: braun-schwarz $FeCl_3$: grün-grau

8) 3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzoyloxy-5,6-diacetoxy-flavon (XXII ac)

Das Flavongemisch (s. 7) wurde in üblicher Weise mit Essigsäure-anhydrid und Natriumacetat acetyliert, in Chloroform aufgenommen und solange mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt, bis chromatographisch keine Säure mehr nachzuweisen war. Das Acetatgemisch wurde dann auf selbstgestrichene Kieselgelplatten 20 x 20 cm in Portionen zu je 30 mg aufgetragen, in Toluol/Äthylacetat 5:4 entwickelt und mit Chloroform desorbiert. Die Zone mit einem Rf von 0,58 führte zu dem gewünschten Acetat, das nach dem Kristallisieren aus Äthanol/Chloroform feine, farblose Nadeln vom Schmp. 163-164°C lieferte.

$C_{35}H_{30}O_{10}$ (610.63) ber. C 68.84 H 4.95

gef. C 69.00 H 4.81

UV: (Dioxan) λ_{max} (log ϵ): 246 nm (sh), 330 (4.353)

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0,58 UV: hellblau fluoreszierend

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm): 2.31 und 2.46 s (2 $OCOCH_3$); 3.67 und 3.94 s (2 OCH_3); 5.26 s (2 OCH_2-); 6.83 s (H-8); 7.04 d (H-5'; J = 9 Hz); 7.25-7.75 m (2 C_6H_5- , H-2',6'; J = 9 Hz).

9) 3,7-Dimethoxy-3',4',5,6-tetrahydroxy-flavon (XXIII)

55 mg 3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzoyloxy-5,6-dihydroxy-flavon (XXII) wurden mit 4 ml konz. Salzsäure und 4 ml Eisessig 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Verdünnen mit ca. 30 ml Wasser wurde durch Auskochen das Benzylchlorid entfernt, mit Äthylacetat erschöpfend extrahiert, eingeengt, mehrmals mit Äthanol aufgenommen und abgedunstet, um restliche Essigsäure zu entfernen und schließlich

aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Stäbchen vom Schmp. 230-232°C.
Ausbeute: 35 mg (97% d.Th.).

$C_{17}H_{14}O_8$ (346.30) ber. C 58.96 H 4.07
gef. C 59.01 H 4.14

UV: (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 239 nm (4.174), 258 (4.174), 280 (4.184),
351 (4.337)
+ Na-acetat : 270 (4.203), 350 (sh), 380 (4.221)
+ NaAcetat/ H_3BO_3 : 265 (sh), 288 (4.056), 355 (4.178)
+ $AlCl_3$: 280 (4.305), 300 (sh), 348 (sh), 435 (4.428)
+ $AlCl_3$ /HCl : 242 (sh), 267 (4.184), 295 (4.234),
381 (4.385)

DC: Kieselgel/BME: Rf 0.52 BPA: Rf 0.34 Polyamid/M: Rf 0.39

UV: braun-schwarz $FeCl_3$: grün-grau

NMR-Spektrum, $(CD_3)_2SO$, TMS int.

δ (ppm) 3.82 und 3.94 s (2 OCH_3); 6.84 s (H-8); 6.91 d (H-5';
 $J = 9$ Hz); 7.42-7.68 m (H-2', 6'; $J = 9$ Hz); 8.75 s (br.) (-OH, 6);
9.44 s (br.) (-OH, 3'); 9.85 s (br.) (-OH, 4'); 12.50 s (br.) (-OH, 5)

10) 3,7-Dimethoxy-3',4',5,6-tetraacetoxy-flavon (XXIII ac)

3,7-Dimethoxy-3',4',5,6-tetrahydroxy-flavon (XXIII) wurde nach
der Essigsäureanhydrid/Natriumacetat-Methode acetyliert und nach
der Aufarbeitung aus Äthanol/Chloroform umkristallisiert. Feine,
farblose Nadeln vom Schmp. 202-203°C.

$C_{25}H_{22}O_{12}$ (514.45) ber. C 58.37 H 4.31
gef. C 58.05 H 4.39

UV: (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 252 nm (4.273), 313 (4.308)

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.35 UV: blaue Fluoreszenzminderung

NMR-Spektrum, CDCl_3 , TMS int.

δ (ppm) 2.32 und 2.46 s (4 OCOCH_3); 3.84 und 3.95 s (2 OCH_3);
6.91 s (H-8); 7.36 d (H-5'; J = 9 Hz); 7.95-8.10 m (H-2', 6';
J = 9 Hz)

11) 3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzoyloxy-5,8-diacetoxy-flavon (XXIV ac)

Bei der präparativen Dünnschichtchromatographie (s. 8) konnte eine zweite Zone mit dem Rf 0.53 eluiert werden, die nach der üblichen Aufarbeitung und der Kristallisation aus Chloroform farblose Kristalle vom Schmp. 206-207°C ergab.

$\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$ (610.63) ber. C 68.84 H 4.95
gef. C 68.72 H 4.69

UV: (Dioxan) λ_{max} (log ϵ): 249 nm (4.327), 305 (sh), 340 (4.226)

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.53 UV: hellblau

NMR-Spektrum, CDCl_3 , TMS int.

δ (ppm): 2.40 und 2.49 s (2 OCOCH_3); 3.66 und 3.93 s (2 OCH_3);
5.23 und 5.26 s (2 OCH_2); 6.70 s (H-6); 7.05 d (H-5'; J = 9 Hz);
7.35-7.80 m (2 C_6H_5 -, H-2', 6'; J = 9 Hz)

12) 3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzoyloxy-5,8-dihydroxy-flavon (XXIV)

3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzoyloxy-5,8-diacetoxy-flavon (XXIV ac) wurde der schonenden, sauren Hydrolyse unterworfen. Nach Umkristallisation aus Äthanol, gelbe Plättchen vom Schmp. 147-149°C.

$C_{31}H_{26}O_8$ (526.54)

UV: (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 258 nm (4.252), 281 (4.334), 334 (4.218)

DC: Kieselgel/BME: Rf 0.88 BPA: Rf 0.87

Polyamid/M: Rf 0.33

13) 3,7-Dimethoxy-3',4',5,8-tetrahydroxy-flavon

(Gossypetin-3,7-dimethyläther) (XXV)

35 mg 3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzylxy-5,8-dihydroxy-flavon (XXIV) wurden mit 3 ml konz. Salzsäure und 3 ml Eisessig 2 Stdn. erhitzt, mit Wasser versetzt, ausgekocht und der Niederschlag nach etwa 12 Stdn. abgesaugt. Nach dem säurefrei Waschen, Umkristallisation, aus Äthanol gelbe Nadeln vom Schmp. 258-260°C. Ausbeute: 19 mg (82% d. Th.).

$C_{17}H_{14}O_8$ (346.30) ber. C 58.96 H 4.07
gef. C 58.59 H 4.13

UV: (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 260 nm (sh), 278 (4.303), 303 (sh),
342 (4.149), 380 (sh)

+ Na-acetat : 262 (4.213), 364 (4.186)

+ NaAcetat/ H_3BO_3 : 292 (4.149), 342 (4.106)

+ $AlCl_3$: 284 (4.413), 317 (3.994), 460 (4.317)

+ $AlCl_3$ / HCl : 243 (4.194), 286 (4.199), 315 (4.111),
365 (4.255), 435 (3.884)

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.39

NMR-Spektrum, $(CD_3)_2SO$, TMS int.

δ (ppm) : 3.80 und 3.91 s (2 OCH_3); 6.54 s (H-6); 6.91 d (H-5';
 $J = 9$ Hz); 7.55-7.63 m (H-2',6'; $J = 9$ Hz); 8.75 s (br.) (-OH, 6);
9.35 s (br.) (-OH, 3); 9.7 s (br.) (-OH, 4'); 12.2 s (br.) (-OH, 5)

V. Synthese von 3,4'-Dimethoxy-3',5,6,7-tetrahydroxy-flavon
(Quercetagenin-3,4'-dimethyläther) (XXVII)

1) 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzaldehyd

61 g Isovanillin wurden in 120 ml Äthanol gelöst und mit 24 g Kaliumhydroxyd in 24 ml Wasser versetzt. In die leicht siedende Lösung wurden langsam 52,4 g Benzylchlorid getropft und das Ganze weitere 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das ausgefallene Kaliumchlorid wurde abfiltriert und das Filtrat mit 300 ml Wasser versetzt. Der entstehende Niederschlag wurde abgesaugt und aus Methanol/Wasser kristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. $60-62^{\circ}\text{C}$ (Lit.^{43) 44) $62-63^{\circ}\text{C}$. Ausbeute: 71 g (73 % d.Th.).}

2) 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoesäure

In der Siedehitze wurden zu einer Mischung aus 40 g Benzyloxy-isovanillin, 65 g Silbernitrat und 300 ml Wasser langsam 100 ml einer 40%igen Natronlauge getropft und 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das sich abscheidende Silber wurde abfiltriert und mit viel Wasser vollends ausgewaschen. Durch Ansäuern des Filtrates mit Salzsäure konnte die Säure ausgefällt werden. Nach der Umkristallisation aus Methanol erhielten wir farblose Kristalle vom Schmp. 177°C (Lit.^{43) 44) $177-178^{\circ}\text{C}$. Ausbeute: 34 g (80 % d.Th.).}

3) 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoesäurechlorid

20 g 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoesäure wurden mit 30 ml frisch über Leinöl destilliertem Thionylchlorid solange unter Rückfluß erhitzt, bis eine klare Lösung entstanden war. Der größte Teil des Thionylchlorids konnte im Vakuum abdestilliert werden. Der Rückstand wurde mehrmals mit trockenem Benzol zur Trockene eingeeengt, um restliches Thionylchlorid zu entfernen. Das Säurechlorid blieb als farbloses, kristallines Pulver zurück. Schmp. 75°C . Ausbeute: 22 g.

4) 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoesäure-anhydrid

22 g 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoesäurechlorid wurden mit 37 ml Pyridin auf dem Wasserbad bis zur Lösung erwärmt und anschließend in ein Gemisch aus 75 ml Eiswasser und 37 ml konz. Salzsäure gegossen. Der Niederschlag wurde rasch abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und im Vakuumexsiccator über Diphosphorpentoxid getrocknet. Nach der Kristallisation aus Benzol erhielt man farblose Kristalle vom Schmp. $155-156^{\circ}\text{C}$ (Lit.⁴⁴⁾ 156°C). Ausbeute: 19 g (90% d.Th.).

5) 3,4'-Dimethoxy-3'-benzyloxy-5,6,7-trihydroxy-flavon (XXVI)

300 mg getrocknetes 2,4,5-Trihydroxy- ω ,6-dimethoxy-acetophenon (XVI) wurden mit 3 g 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoesäureanhydrid gut verrieben und zusammen mit 1,5 ml frisch destilliertem Triäthylamin 1 Std. bei 130°C im Ölbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde die Schmelze mit 7,5 ml Äthanol und 2,25 ml 60%iger Kalilauge versetzt und 1/2 Std. unter Rückfluß auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Abdunsten des Äthanol wurde der Rückstand in ca. 10 ml Wasser gelöst und in die

Lösung Kohlendioxyd bis pH 7 eingeleitet. Der Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat noch einige Male mit Äthylacetat ausgeschüttelt und die Extraktionen zusammen mit dem Niederschlag eingeeengt. Die Reinigung und Abtrennung von 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoesäure erfolgte über das Acetat. Nach der sauren Hydrolyse erhielten wir das Flavon, das aus Benzol/Petroläther umkristallisiert wurde. Schmp. 157-158°C. Ausbeute: 43 mg (7,5% d.Th.).

$C_{24}H_{20}O_8$ (436,42)	ber. C	66,05	H	4,62
	gef. C	66,35	H	4,76

UV: (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 280 nm (4.238), 347 (4.344)

DC: Kieselgel/BME: Rf 0,5 BPA: Rf 0,65 Polyamid/M: Rf 0,46

UV: dunkelbraun $FeCl_3$: grau-schwarz

6) 3,4'-Dimethoxy-3'-benzyloxy-5,6,7-triacetoxy-flavon (XXVI ac)

3,4'-Dimethoxy-3'-benzyloxy-5,6,7-trihydroxy-flavon (XXVI) wurde nach der üblichen Essigsäureanhydrid/Natriumacetat-Methode acetyliert. Nach Aufarbeitung erhielten wir feine, farblose Nadeln aus Aceton. Schmp. 177-178°C.

$C_{30}H_{26}O_{11}$ (562,53)	ber. C	64,05	H	4,66
	gef. C	63,8	H	4,73

UV: (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 280 nm (4.217), 349 (4.283)

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0,62 UV: hellblau

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm) 2,35 s ($OCOCH_3$ -6,7); 2,47 s ($OCOCH_3$ -5); 3,65 und 4,00 s (2 OCH_3); 5,25 s (OCH_2 -); 7,02 d (H-5'; J = 9 Hz); 7,28-7,50 m (H-8, C_6H_5 -); 7,60-7,85 m (H-2',6'; J = 9 Hz)

7) 3,4'-Dimethoxy-3',5,6,7-tetrahydroxy-flavon (XXVII)

40 mg 3,4'-Dimethoxy-3'-benzyloxy-5,6,7-trihydroxy-flavon (XXVI) wurden zusammen mit 4 ml konz. Salzsäure und 4 ml Eisessig 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde mit 20 ml Wasser verdünnt und die Mischung ausgekocht, um entstandenes Benzylchlorid zu entfernen. Nach einem Tag Stehenlassens konnte der Niederschlag abfiltriert, säurefrei gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 226-228°C, gelbe Stäbchen. Ausbeute: 27,5 mg (88% d.Th.).

$C_{17}H_{14}O_8$ (346.30) ber. C 58.96 H 4.07
gef. C 58.65 H 4.10

UV: (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 250 nm (4.220), 278 (4.242),
348 (4.373)
+ Na-Acetat : 270 (sh), 366 (4.282)

DC: Kieselgel/BME: Rf 0.42 BPA: Rf 0.35 Polyamid/M: Rf 0.35

UV: dunkelbraun $FeCl_3$: grau-schwarz.

NMR-Spektrum, $(CD_3)_2SO$, TMS int.

δ (ppm): 3.79 und 3.86 s (2 OCH_3); 6.54 s (H-8); 7.10 d (H-5';
J = 9 Hz); 7.48-7.68 m (H-2',6'; J = 9 Hz); 8.7, 9.4, 10.6 s (br.)
(OH-6,3',7); 12.6 s (br.) (OH-5)

8) 3,4'-Dimethoxy-3',5,6,7-tetraacetoxy-flavon (XXVII ac)

3,4'-Dimethoxy-3',5,6,7-tetrahydroxy-flavon (XXVII) wurde in üblicher Weise mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat acetyliert. Nach der Umkristallisation aus Äthanol/Chloroform sehr feine, farblose Nadeln vom Schmp. 168-170°C.

$C_{25}H_{22}O_{12}$ (514.45) ber. C 58.37 H 4.31
gef. C 58.10 H 4.34

UV: (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 255 nm (sh), 332 (4.306)

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.52 UV: blau-violett

NMR-Spektrum, CDCl_3 , TMS int.

δ (ppm) 2.34, 2.46 s (4 OCOCH_3); 3.84, 3.94 s (2 OCH_3); 7.10 d (H-5'; $J_o = 9$ Hz); 7.47 s (H-8); 7.84 d (H-2'; $J_m = 2$ Hz); 8.05 dd (H-6'; $J_o = 9$ Hz; $J_m = 2$ Hz)

VI. Synthese von 3', 7-Dimethoxy-3, 4', 5, 6-tetrahydroxy-flavon

(Quercetagetin-3', 7-dimethyläther) (XXXV)

1) 2, 4, 6-Trihydroxy-acetophenon (XXVIII)

100 g bei 120⁰C getrocknetes Phloroglucin wurden in 400 ml wasserfreiem Äther gelöst und mit 20 g durch Schmelzen entwässertem Zinkchlorid und 65 ml Acetonitril versetzt. Unter Rühren und ständigem Kühlen in einer Kältemischung wurde 3 Stdn. lang trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Mit einem Calciumchloridrohr verschlossen, blieb das Ganze für 24 Stdn. bei 0⁰C stehen. Hierauf leiteten wir nochmals 3 Stdn. lang Salzsäuregas ein und bewahrten das Gemisch für weitere 3 Tage in einem Kühlraum auf. Das abgeschiedene, gelb-orange gefärbte Ketiminhydrochlorid wurde vom Äther abgetrennt und 2mal mit je 100 ml Äther gewaschen. Die Zersetzung zum Keton erfolgte durch 2-stündiges Kochen in 4 l Wasser. Die anschließende Zugabe von wenig Natriumdithionit bewirkte eine Aufhellung der Lösung. Nach dem Erkalten kristallisierte das Phloracetophenon aus. Durch Umkristallisation aus Methanol/Wasser erhielten wir hellgelbe Nadeln vom Schmp. 217⁰C (Lit.⁵⁰⁾ 218-219⁰C). Ausbeute: 97 g (73% d.Th.).

2) 2-Hydroxy-4, 6-dimethoxy-acetophenon (XXIX)

97 g 2, 4, 6-Trihydroxy-acetophenon (XXVIII) wurden in 650 ml trockenem Aceton gelöst und der Lösung 200 g geglähtes Kaliumcarbonat und 170 g Dimethylsulfat und eine Spatelspitze Natriumdithionit zugegeben. Wir rührten die Mischung zunächst 2 Stdn. lang ohne Wärmezufuhr (starke Selbsterhitzung), sodann für 2 Stdn. unter Rückfluß im Heizpilz.

Durch Zugabe von 3 l Wasser zu dem abgekühlten Gemisch wurden die anorganischen Salze in Lösung gebracht und das Methylierungsprodukt als weiße Flocken ausgefällt. Nach Filtration wurde der Rückstand mit viel warmem Wasser gewaschen und bei 55–60°C getrocknet. Schmp. 79–81°C (Lit.⁵¹) 82–83°C). Ausbeute: 103 g (91% d.Th.).

3) 2,5-Dihydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon (XXX)

100 g 2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon (XXIX) wurden in einer Lösung von 133 g Natriumhydroxyd in 1330 ml Wasser unter Erwärmen gelöst. Beim Abkühlen der Lösung auf 15°C schied sich ein Teil des Acetophenons wieder ab. Ungeachtet dessen wurde unter beständigem Rühren innerhalb von 4 Stdn. eine Lösung von 147 g Kaliumperoxodisulfat in 2 l Wasser zugetropft. Durch Kühlung in einem fließenden Wasserbad wurde die Temperatur bei 15°C gehalten. Nach 24-stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde das rötlichbraune Reaktionsprodukt mit Salzsäure auf pH 4 gebracht und das dadurch abgeschiedene Ausgangsprodukt abfiltriert. Dieses konnte nach Umkristallisation erneut für die Reaktion verwendet werden. Das Filtrat wurde mit 34 g Natriumsulfit und 20 g Aktivkohle versetzt, 10 Min. geschüttelt und filtriert. Durch Zusatz von 1 l konz. Salzsäure und halbstündigem Erhitzen der klaren Lösung auf dem Dampfbad erfolgte die Hydrolyse des Schwefelsäureesters. Beim Abkühlen schied sich das Oxydationsprodukt als gelbbraunes Kristallisat ab, das abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen wurde. Zur Reinigung wurden die Kristalle in Aceton gelöst und die Lösung über eine kurze, dicke, mit ca. 200 g Kieselgel gefüllte Säule filtriert. Es wurde solange mit Aceton nachgewaschen, bis alles Acetophenon eluiert war. Die gelbe Acetonlösung wurde eingeengt und aus wenig Aceton umkristallisiert. Wir

erhielten gelbe, rhombische Prismen vom Schmp. 163-164° C (Lit.⁵¹⁾ 164-165° C). Ausbeute: 43 g (40% d. Th.).

4) 2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-5-benzyloxy-acetophenon (XXXI)

10,8 g 2,5-Dihydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon (XXX) wurden in 120 ml trockenem Aceton gelöst, die Lösung mit 8 g Kaliumjodid, 44 g geglühtem Kaliumcarbonat und 12,8 g Benzylchlorid versetzt und 4 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde heiß von den anorganischen Salzen abfiltriert, diese mehrmals mit heißem Aceton nachgewaschen, das Filtrat im Vakuum vom Aceton befreit und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die Ätherphase wurde solange mit 10%iger Natronlauge ausgeschüttelt, bis alles Acetophenon in die wässrige Phase überführt war. Nach vorsichtigem Ansäuern konnte das Acetophenon wieder mit Äther ausgeschüttelt werden. Zur weiteren Reinigung wurde das vom Äther befreite, rote Öl auf eine Kieselgelsäule aufgetragen und die Säule mit Benzol/Methanol 9:1 entwickelt. Ausbeute: 9,8 g gelbes Öl (64% d. Th.⁵²⁾).

$C_{17}H_{18}O_5$ (302,33)

UV: (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 262 nm (3.665), 225 (sh)

DC: Kieselgel/BM 9:1: Rf 0.70 TÄ 5:4: Rf 0.88

UV: braun

$FeCl_3$: schwarz

5) 2',4-Dihydroxy-5'-benzyloxy-3,4',6'-trimethoxy-chalkon (XXXII)

Zu einer Lösung von 1,5 g 2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-5-benzyloxy-acetophenon (XXXI) und 1 g Vanillin in 50 ml Äthanol wurden langsam unter Rühren und Eiskühlung 25 ml einer 60%igen Kalilauge zugetropft.

Die sich langsam rot färbende Mischung wurde 2 Tage geschüttelt und weitere 3 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Unter Eiskühlung wurde die Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert, mit 100 ml Wasser verdünnt, das Äthanol im Vakuum abgezogen und der Niederschlag abgeseugt und mit Wasser gewaschen. Umkristallisation aus Äthanol/Chloroform lieferte orangerote Stäbchen vom Schmp. 152-153°C. Ausbeute: 0.98 g (45% d.Th.).

$C_{25}H_{24}O_7$	(436.47)	ber.	C 68.8	H	5.54
		gef.	C 68.7	H	5.46

UV: (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 240 nm sh, 260 sh, 310 sh, 383 (4.518)

DC: Kieselgel/BM: Rf 0.64 TÄ: Rf 0.77

UV: braun $FeCl_3$: braun

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm): 3.87, 3.92, 3.96 s (3 OCH_3); 5.00 s (OCH_2 -); 6.03 s (br.) (OH-4); 6.33 s (H-3'); 6.95 d (H-5; J = 10 Hz); 7.10-7.35 m (H-2, 6; J = 10 Hz); 7.32-7.68 m (C_6H_5 -); 7.82 s (H- α , β); 13.83 s (OH-2')

6) 3,4'-Dihydroxy-6-benzyloxy-3',5,7-trimethoxy-flavon (XXXIII)

Zu einer leicht siedenden Lösung von 300 mg 2',4-Dihydroxy-5'-benzyloxy-3,4',6'-trimethoxy-chalkon (XXXII) in 3,5 ml Äthanol p.a. und 0,75 ml einer 17%igen Wasserstoffsuperoxydlösung wurden innerhalb von 15 Min. 4,2 g einer 6,6%igen Natronlauge getropft. Anschließend blieb das Reaktionsgemisch 2 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen und wurde dann mit 20 ml Wasser versetzt. Während 30 Min. wurde nun Kohlendioxyd eingeleitet, wobei das Flavonol sich amorph abschied. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 195°C. Ausbeute: 40 mg (13% d.Th.).

$C_{25}H_{22}O_8$ (450.45) ber. C 66.66 H 4.92
gef. C 66.40 H 4.88

UV: (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 235 nm, 253 (4.346), 361 (4.370)

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.67 TÄ: Rf 0.37 BME: Rf 0.53

Polyamid/M: Rf 0.53

NMR-Spektrum, $(CD_3)_2SO$, TMS int.

δ (ppm): 3.89 und 3.98 s (3 OCH_3); 5.02 s ($-CH_2O-$); 6.98 d (H-5'; J = 9 Hz); 7.19 s (H-8); 7.29-7.63 m (C_6H_5-); 7.65-7.90 m (H-2', 6'; J = 9 Hz); 9.2 s (br.) (OH-3, 4')

7) 3,4'-Diacetoxy-6-benzyloxy-3',5,7-trimethoxy-flavon (XXXIII ac)

3,4'-Dihydroxy-6-benzyloxy-3',5,7-trimethoxy-flavon (XXXIII) wurde mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat in üblicher Weise acetyliert. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Äthanol/Chloroform erhielten wir farblose Nadeln vom Schmp. 197-198°C.

$C_{29}H_{26}O_{10}$ (534.52) ber. C 65.16 H 4.90
gef. C 65.10 H 4.86

UV: (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 240 nm (4.399), 262 (4.327), 315 (4.345)

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.45 UV: fahl hellblau

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm): 2.36 s (2 $OCOCH_3$); 3.90, 3.93, 4.01 s (3 OCH_3); 5.10 s (OCH_2-); 6.76 s (H-8); 7.18 d (H-5; J = 9 Hz); 7.30-7.65 m (H-2', 6', C_6H_5- ; J = 9 Hz)

8) 3,4',6-Trihydroxy-3',5,7-trimethoxy-flavon (XXXIV)

140 mg 3,4'-Diacetoxy-6-benzyloxy-3',5,7-trimethoxy-flavon (XXXIII ac) wurden in 25 ml Aceton gelöst und mit einer Spatelspitze Palladiumkohle und 3 Tropfen Essigsäure versetzt. Bei Zimmertemperatur wurde 6 Stdn. unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Abdunsten des Lösungsmittels wurde sauer hydrolysiert. Durch Umkristallisation aus Äthanol erhielten wir hellgelbe Kristalle vom Schmp. 247-248°C.

Ausbeute: 60 mg (54% d.Th.).

$C_{18}H_{16}O_8$ (360.32)	ber. C	60.50	H	4.47
	gef. C	60.25	H	4.48

UV: (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 240 nm (4.303), 258 (4.314),
355 (4.416)

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.41 BME: Rf 0.45 Polyamid/M: Rf 0.50

UV: gelb $FeCl_3$: schwarz

NMR-Spektrum, $(CD_3)_2SO$, TMS int.

δ (ppm): 3.84, 3.90, 3.98 s (3 OCH_3); 6.99 d (H-5'; J = 9 Hz);
7.15 s (H-8); 7.65-7.85 m (H-2',6'; J = 9 Hz); 8.90-9.0 s (br.).
(OH-6,4'); 9.64 s (br.) (OH-3)

9) 3,4',6-Triacetoxy-3',5,7-trimethoxy-flavon (XXXIV ac)

3,4',6-Trihydroxy-3',5,7-trimethoxy-flavon (XXXIV) wurde nach der üblichen Methode mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat acetyliert. Aus Äthanol/Chloroform kristallisierten große, farblose Nadeln vom Schmp. 190-191°C.

$C_{24}H_{22}O_{11}$ (486.43)	ber.	59.26	H	4.55
	gef.	59.10	H	4.58

UV: (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 238 nm (4.365), 258 sh, 310 (4.287)

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.35

NMR-Spektrum, CDCl_3 , TMS int.

δ (ppm): 2.29-2.50 s (3 OCOCH_3); 3.81-4.04 s (3 OCH_3); 6.82 s (H-8); 7.17 d (H-5'; J = 9 Hz); 7.35-7.55 m (H-2', 6'; J = 9 Hz)

10) 3', 7-Dimethoxy-3, 4', 5, 6-tetrahydroxy-flavon (XXXV)

50 mg 3', 5, 7-Trimethoxy-3, 4', 6-trihydroxy-flavon (XXXIV) wurden mit je 5 ml konz. Salzsäure und Eisessig 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsprodukt mit Wasser versetzt und die milchig trübe Lösung 12 Stdn. beiseite gestellt. Der Niederschlag konnte nun abgesaugt, mit Wasser säurefrei gewaschen und aus Aceton kristallisiert werden. Feine, hellgelbe Nadeln vom Schmp. 266-268⁰ C. Ausbeute: 38 mg (79% d.Th.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_8$	(346.30)	ber. C	58.96	H	4.07
		gef. C	58.80	H	4.07

UV: (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 240 nm (4.279), 258 (4.271), 275 sh, 358 (4.391)

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.47 Polyamid/M: Rf 0.28

UV: gelb FeCl_3 : braun-schwarz

NMR-Spektrum, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, TMS int.

δ (ppm): 3.90 und 3.96 s (2 OCH_3); 6.91-7.06 m (H-8, 5'; J = 9 Hz); 7.65-7.85 m (H-6', 2'; J = 9 Hz); 8.63, 9.4, 9.75 s (br.) (OH-6, 4', 3); 12.2 s (br.) (OH-5)

11) 3',7-Dimethoxy-3,4',5,6-tetraacetoxy-flavon (XXXV ac)

Die Acetylierung erfolgte wieder nach der Essigsäureanhydrid/Natriumacetat-Methode. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Äthanol/Chloroform farblose Nadeln vom Schmp. 221-223 °C.

$C_{25}H_{22}O_{12}$ (514.45) ber. C 58.37 H 4.31
gef. C 58.30 H 4.23

UV: (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 237 nm (4.381), 255 sh, 309 (4.344)

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.38

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm): 2.28 und 2.33 s (3 $OCOCH_3$); 2.42 s ($OCOCH_3$ -5);
3.88 und 3.93 s (2 OCH_3); 6.91-7.07 m (H-8,5'; J = 9 Hz); 7.25-7.45 m (H-6',2'; J = 9 Hz)

VII. Synthese von 3,7-Dimethoxy-4',5,6-trihydroxy-flavon (6-Hydroxy-kämpferol-3,7-dimethyläther) (XXXVIII) und 3,7-Dimethoxy-4',5,8-trihydroxy-flavon (Herbacetin-3,7-dimethyläther) (XL)

1) 4-Benzoyloxy-benzoesäure

20 g 4-Hydroxy-benzoesäure, 150 ml Dimethylformamid, 90 g geglähtes Kaliumcarbonat und 58 ml Benzylchlorid wurden in einem Ölbad von 160°C 1 Std. lang unter Rückfluß gerührt. Anschließend wurde in 500 ml Wasser gegossen, abfiltriert, mit Wasser gewaschen und mit 300 ml Methanol sowie 60 ml 40%iger Natronlauge versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde dann in 2 l Wasser gegossen, mit Salzsäure angesäuert, abfiltriert und aus Eisessig kristallisiert. Schmp. $188-190^{\circ}\text{C}$ (Lit.²⁸⁾ 188°C).

Ausbeute: 30 g (91% d.Th.).

2) 4-Benzoyloxy-benzoesäureanhydrid

10 g 4-Benzoyloxy-benzoesäure wurden auf dem Wasserbad mit 20 ml frisch über Leinöl destilliertem Thionylchlorid unter Rückfluß bis zur Lösung erhitzt. Wir destillierten das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum ab und destillierten noch 2mal mit Benzol nach. Anschließend gaben wir zum Rückstand 10 g 4-Benzoyloxy-benzoesäure und 20 ml Pyridin und erwärmten 15 Min. auf dem Wasserbad. Zur vollständigen Lösung wurde kurzzeitig mit dem Bunsenbrenner erhitzt. Anschließend gossen wir das Produkt in ein Gemisch aus 500 g Eis, 500 ml Wasser und 100 ml konz. Salzsäure. Der Niederschlag wurde sofort abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus trockenem Aceton umkristallisiert. Schmp. $117-119^{\circ}\text{C}$ (Lit.²⁸⁾ 119°C). Ausbeute: 25 g (70% d.Th.).

3) 3,5,7-Trimethoxy-4'-benzyloxy-6-hydroxy-flavon (XXXVI)

300 mg 2,5-Dihydroxy- ω ,4,6-trimethoxy-acetophenon (XXI) und 2 g 4-Benzoyloxy-benzoesäureanhydrid wurden zusammen mit 1 ml frisch destilliertem Triäthylamin 2 Std. unter Rückfluß im Ölbad bei 140-150°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Schmelze mit 7,5 ml Äthanol und 2,25 ml 60%iger Kalilauge 1/2 Std. unter Rückfluß auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abdunsten des Äthanol wurde in Wasser aufgenommen und mit Salzsäure angesäuert (ph 3-4). Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthylacetat umkristallisiert. Dabei kristallisierte die überschüssige 4-Benzoyloxy-benzoesäure aus, während ein Flavon-Gemisch in der Mutterlauge blieb. Nach Reinigung über die Acetate und präp. Dünnschichtchromatographie konnte das 3,5,7-Trimethoxy-4'-benzyloxy-6-hydroxy-flavon (XXXVI) isoliert werden. Umkristallisation aus Äthanol/Aceton ergab weißliche, rautenförmige Kristalle vom Schmp. 133°C. Ausbeute: 50 mg (9,3% d.Th.).

$C_{25}H_{22}O_7$ (434.45) ber. C 69,12 H 5,10
gef. C 69,19 H 5,22

UV: (MeOH): λ_{max} (log ϵ): 272 nm (4.327), 330 (4.492)

DC: Kieselgel/BME: Rf 0,65 BPA: Rf 0,71 Polyamid/M: Rf 0,69

UV: ocker-hellbraun $FeCl_3$: hellbraun

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm): 3.86, 3.98, 4.05 s (3 OCH_3); 5.14 s (OCH_2-); 5.86 s (OH-6); 6.77 s (H-7); 7.07 m (H-3',5'); $J_o = 9$ Hz, $J_m = 2$ Hz; 7.30-7.50 m (C_6H_5-); 8.06 m (H-2',6'); $J_o = 9$ Hz, $J_m = 2$ Hz

4) 3, 5, 7-Trimethoxy-4'-benzyloxy-6-acetoxy-flavon (XXXVI ac)

Das Flavongemisch (s. 3) wurde in üblicher Weise mit Essigsäure-anhydrid und Natriumacetat acetyliert. Zur Reinigung wurde in Toluol/Äthylacetat 5:4 aufgenommen, über eine kurze Kieselgelsäule filtriert, dann eine Äthylacetatlösung des Gemisches solange mit 7, 5%iger Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt, bis chromatographisch alle 4-Benzyloxy-benzoesäure entfernt war. Zur Trennung der Acetate wurden je 20-30 mg des Gemisches auf selbstgestrichene Kieselgelplatten der Größe 20 x 20 cm aufgetragen, mit TÄ 5:4 entwickelt und mit Chloroform und Aceton desorbiert. Die Zone mit einem Rf von 0,52 führte zu dem gewünschten Acetat. Kristallisation aus Aceton ergab farblose Stäbchen vom Schmp. 154-155⁰C.

$C_{27}H_{24}O_8$	(476,49)	ber.	C 68,06	H 5,07
		gef.	C 68,04	H 5,35

UV: (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 257 nm (4.318), 336 (4.420)

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.52 UV: hellblau

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm): 2.36 s ($OCOCH_3$); 3.86, 3.92, 3.98 s (3 OCH_3); 5.16 s (OCH_2-); 6.78 s (H-8); 7.08 m (H-3', 5'; $J_O = 9$ Hz, $J_m = 2$ Hz); 7.37-7.50 m (C_6H_5-); 8.05 m (H-2', 6'; $J_O = 9$ Hz, $J_m = 2$ Hz)

5) 3, 7-Dimethoxy-4'-benzyloxy-5, 6-diacetoxy-flavon (XXXVII ac)

Bei der präp. Dünnschichtchromatographie (s. 4) wurde eine Zone mit Rf 0.63 eluiert, die nach der Kristallisation aus Chloroform farblose Nadeln vom Schmp. 169-170⁰C ergab. Der Anteil dieser Zone an den gesamten Acetaten betrug etwa 20%.

$C_{28}H_{24}O_9$ (504.50)

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.63 UV: hellblau

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm): 2.33 und 2.46 s (2 $OCOCH_3$); 3.79 und 3.93 s (2 OCH_3);
5.15 s (OCH_2); 6.88 s (H-8); 7.06 m (H-3', 5'; $J_O = 9$ Hz, $J_m =$
2 Hz); 7.43 m (C_6H_5); 8.03 m (H-2', 6'; $J_O = 9$ Hz, $J_m = 2$ Hz)

6) 3,7-Dimethoxy-4',5,6-trihydroxy-flavon (XXXVIII)

60 mg 3,5,7-Trimethoxy-4'-benzyloxy-6-hydroxy-flavon (XXXVI)
wurden mit 4 ml konz. Salzsäure und 4 ml Eisessig 2 Stdn. unter
Rückfluß erhitzt. Dann gaben wir etwa 30 ml Wasser zu und kochten
die Lösung 15 Min. aus. Nach dem Stehenlassen über Nacht konnte
der Niederschlag abgesaugt werden. Dann wurde säurefrei gewaschen
und aus Methanol umkristallisiert. Gelbe, dimorphe Stäbchen vom
Schmp. 230-232°C. Ausbeute: 42 mg (93% d.Th.).

$C_{17}H_{14}O_7$ (330.30) ber. C 61.82 H 4.27
gef. C 61.80 H 4.24

UV: (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 215 nm (4.477), 235 (sh), 279 (4.294),
340 (4.378)

+ NaAcetat : 278 (4.137), 350 (4.301), 370 (sh),

+ NaAcetat/ H_3BO_3 : 290 (4.229), 328 (4.233)

+ NaMethylat : 274 (4.162), 305 (4.162), 338 (sh)
380 (4.448)

+ $AlCl_3$: 239 (4.315), 300 (4.325), 374 (4.448)

+ $AlCl_3/HCl$: 238 (4.331), 298 (4.315), 369 (4.438)

DC: Kieselgel/BME: Rf 0.58 BPA: Rf 0.59 Polyamid/M: Rf 0.59

UV: grau-schwarz $FeCl_3$: grün-schwarz

NMR-Spektrum, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, TMS int.

δ (ppm): 3.80 und 3.92 s (2 OCH_3); 6.85 s (H-8); 6.95 m (H-3', 5');
 $J_{\text{O}} = 9 \text{ Hz}$, $J_{\text{m}} = 2 \text{ Hz}$; 7.97 m (H-2', 6'); $J_{\text{O}} = 9 \text{ Hz}$, $J_{\text{m}} = 2 \text{ Hz}$;
 9.60, 10.15, 12.45 s (br.) (OH-6, 4', 5)

7) 3,7-Dimethoxy-4',5,6-triacetoxy-flavon (XXXVIII ac)

3,7-Dimethoxy-4',5,6-trihydroxy-flavon (XXXVIII) wurde nach der Essigsäureanhydrid/Natriumacetat-Methode acetyliert und nach Aufarbeitung aus Äthanol/Aceton kristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 212-214°C. Die Nadeln sinterten bei 194-196°C.

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$ (456.41) ber. 60.52 H 4.41
 gef. 60.24 H 4.47

UV: (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 254 nm (4.305), 313 (4.336)

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.47 UV: blau fluor.

NMR-Spektrum, CDCl_3 , TMS int.

δ (ppm): 2.33 und 2.47 s (3 OCOCH_3); 3.80 und 3.94 s (2 OCH_3);
 6.90 s (H-8); 7.24 m (H-3', 5'); $J_{\text{O}} = 9 \text{ Hz}$, $J_{\text{m}} = 2 \text{ Hz}$; 8.08 m
 (H-2', 6'); $J_{\text{O}} = 9 \text{ Hz}$, $J_{\text{m}} = 2 \text{ Hz}$

8) 3,7-Dimethoxy-4',5,8-trihydroxy-flavon (Herbacetin-3,7-dimethyl-äther) (XL)

Als weiteres Acetat wurde bei der präp. Dünnschichtchromatographie (s. 4) eine Zone mit einem Rf von 0.57 eluiert. Der Anteil dieser Zone am gesamten Gemisch betrug etwa 15%. Die Substanz wurde sofort mit Eisessig und konz. Salzsäure erhitzt und nach etwa 2 Stdn. mit Wasser verdünnt. Nach Absetzen konnte das Flavon abfiltriert, gewaschen und aus Methanol kristallisiert werden. Schmp. 268-269°C.

$C_{17}H_{14}O_7$ (330.30)

UV: (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 223 nm (4.157), 278 (4.185), 305 (4.115),
327 (4.070)

+ NaMethylat : 333 (4.204)

+ NaAcetat : 293 (3.912), 346 (4.093)

+ NaAcetat/ H_3BO_3 : 292 (4.185)

+ $AlCl_3$: 241 (4.137), 287 (4.157), 322 (4.093),
357 (4.185), 440 (3.704)

+ $AlCl_3/HCl$: 238 (sh), 287 (4.167), 320 (4.137),
355 (4.195), 435 (3.628)

DC: Kieselgel/BME: Rf 0.60 BPA: Rf 0.68 Polyamid/M: Rf 0.69

UV: grau

$FeCl_3$: braun

NMR-Spektrum, $(CD_3)_2SO$, TMS int.

δ (ppm): 3.80 und 3.92 s (2 OCH_3); 6.54 s (H-6); 6.95 m (H-3', 5';
 $J_O = 9$ Hz, $J_m = 2$ Hz); 8.01 m (H-2', 6'; $J_O = 9$ Hz, $J_m = 2$ Hz);
12.25 s (br.) (OH-5)

VIII. Synthese von 4',6-Dimethoxy-3,5,7-trihydroxy-flavon (Betuletol)

(XLV) und 3,4',6-Trimethoxy-5,7-dihydroxy-flavon (3-Methyl-
betuletol) (XLVIII)

1) 2'-Hydroxy-4,5',6'-trimethoxy-4'-benzyloxy-chalkon (XLII)

450 mg 2-Hydroxy-5,6-dimethoxy-4-benzyloxy-acetophenon (XLI)
65) und 400 mg Anisaldehyd wurden in 15 ml Äthanol gelöst.

Unter Eiskühlung und Rühren wurden langsam 8 ml 60%ige Kali-
lauge zugetropft. Anschließend wurde 24 Stdn. bei Zimmertempera-
tur geschüttelt. Unter erneuter Eiskühlung wurde mit konz. Salz-
säure angesäuert und mit 50 ml Wasser verdünnt. Der gelbe Nieder-
schlag wurde abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen, zuletzt mit
heißem Wasser und aus Toluol/Aceton umkristallisiert. Gelbe
Plättchen vom Schmp. 174-175°C. Ausbeute: 350 mg (56% d.Th.).

$C_{25}H_{24}O_6$ (420.47) ber. C 71.42 H 5.72

gef. C 71.39 H 5.73

UV: (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 233 nm (sh), 363 (4.415)

DC: Kieselgel/BME: Rf 0.91 BPA: Rf. 0.89

UV: braun $FeCl_3$: rot-braun

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm): 3.85 und 3.95 s (2 OCH_3); 5.14 s (OCH_2 -); 6.36 s
(H-3'); 6.93 m (H-3,5; $J_o = 9$ Hz, $J_m = 2$ Hz); 7.00 m (C_6H_5 -);
7.60 m (H-2,6; $J_o = 9$ Hz, $J_m = 2$ Hz); 7.82 s (CH=CH-;
H- α,β); 13.75 s (OH-2')

2) 4', 5, 6-Trimethoxy-7-benzyloxy-3-hydroxy-flavon (XLIII)

Eine siedende Lösung von 250 mg 2'-Hydroxy-4, 5', 6'-trimethoxy-4'-benzyloxy-chalkon (XLII) in 25 ml Methanol wurde mit 5 ml 20%iger Kalilauge und anschließend mit 2 ml 30%iger Wasserstoff-superoxydlösung versetzt. Die anfangs rote Lösung hellte sich nach einigen Sekunden auf. Nach genau 1 Min. wurde das Reaktionsgemisch auf 100 ml salzsaures Eiswasser gegossen und der anfangs gelbe Niederschlag sofort abfiltriert. Nach Waschen mit Wasser und Kristallisation aus Aceton oktaedrische, gelbe Kristalle vom Schmp. 171-173°C. Ausbeute: 26 mg (10% d.Th.).

$C_{25}H_{22}O_7$ (434,45) ber. C 69,12 H 5,10
gef. C 69,28 H 4,92

UV: MeOH) λ_{max} (log ϵ): 233 nm (sh), 258 (4,310), 325 (sh),
352 (4,292)

DC: Kieselgel/BME: Rf 0,82 BPA: Rf 0,68 Polyamid/M: Rf 0,69

UV: gelb $FeCl_3$: braun

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm): 3,86, 3,93, 4,05 s (3 OCH_3); 5,22 s (OCH_2-); 6,83 s (H-8); 6,70-7,7 s (br.) (OH-3); 7,00 m (H-3', 5'; $J_O = 9$ Hz, $J_m = 2$ Hz); 7,45 m (C_6H_5-); 8,15 m (H-2', 6'; $J_O = 9$ Hz, $J_m = 2$ Hz)

3) 4', 5, 6-Trimethoxy-7-benzyloxy-3-acetoxy-flavon (XLIII ac)

Das nach der üblichen Essigsäureanhydrid/Natriumacetat-Methode hergestellte Acetat wurde aus Äthanol/Chloroform umkristallisiert, wobei farblose Nadeln entstanden. Schmp. 141-142°C.

$C_{27}H_{24}O_8$ (476.49) ber. C 68.06 H 5.07
gef. C 68.14 H 5.08

UV: (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 262 nm (4.293), 320 (4.447)

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.47 UV: hell-lila

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm): 2.35 s ($OCOCH_3$); 3.87, 3.92, 4.00 s (3 OCH_3); 5.21 s (OCH_2 -); 6.81 s (H-8); 6.99 m (H-3', 5'; $J_o = 9$ Hz, $J_m = 2$ Hz); 7.42 m (C_6H_5 -); 7.80 m (H-2', 6'; $J_o = 9$ Hz, $J_m = 2$ Hz)

4) 4', 5, 6-Trimethoxy-3, 7-dihydroxy-flavon (XLIV)

60 mg 4', 5, 6-Trimethoxy-7-benzyloxy-3-hydroxy-flavon (XLIII), gelöst in 20 ml Aceton, wurden mit einer Spatelspitze Palladium-Aktivkohle und 3 Tropfen Eisessig versetzt und 4 Std. bei Zimmertemperatur unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach dem Abfiltrieren und Einengen des Lösungsmittels wurde aus Äthanol kristallisiert. Lange, gelbe Nadeln vom Schmp. $176-177^\circ C$. Ausbeute: 35 mg (74% d.Th.).

$C_{18}H_{16}O_7$ (344.32) ber. C 62.79 H 4.68
gef. C 62.70 H 4.74

UV: (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 258 nm (4.266), 355 (4.379)

DC: Kieselgel/BME: Rf 0.56 BPA: Rf 0.63 Polyamid/M: Rf 0.73

UV: gelb $FeCl_3$: grau

NMR-Spektrum, $(CD_3)_2SO$, TMS int.

δ (ppm): 3.83, 3.86, 3.89 s (3 OCH_3); 6.87 s (H-8); 7.12 m (H-3', 5'; $J = 9$ Hz); 8.15 m (H-2', 6'; $J = 9$ Hz); 8.98 s (br.) (OH-3); 10.80 s (br.) (OH-7)

5) 4',5,6-Trimethoxy-3,7-diacetoxy-flavon (XLIV ac)

4',5,6-Trimethoxy-3,7-dihydroxy-flavon (XLIV) wurde mit Essigsäureanhydrid/Natriumacetat acetyliert. Nach der Kristallisation aus Äthanol farblose Stäbchen vom Schmp. 147-148°C.

$C_{22}H_{20}O_9$ (428,40)

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.45 UV: hell-lila

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm): 2.34, 2.38 s (2 $OCOCH_3$); 3.89, 3.93, 4.01 s (3 OCH_3); 6.95-7.09 m (H-8, 3', 5'; J = 9 Hz); 7.82 m (H-2', 6'; J = 9 Hz)

6) 4',6-Dimethoxy-3,5,7-trihydroxy-flavon (XLV), Betuletol

Zur Entmethylierung wurden 35 mg 4',5,6-Trimethoxy-3,7-dihydroxy-flavon (XLIV) zusammen mit 3,5 ml konz. Salzsäure und 3,5 ml Eisessig 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Wasserzugabe schied sich sofort ein flockiger Niederschlag ab, der abgesaugt, gewaschen und aus Äthanol kristallisiert wurde. Gelbe Nadeln vom Schmp. 222-224°C. Ausbeute: 24 mg (70% d. Th.).

$C_{17}H_{14}O_7$ (330,30) ber. C 61.82 H 4.27

gef. C 61.49 H 4.35

UV: (Äthanol) λ_{max} (log ϵ): 255 nm (4.206), 270 (4.255), 340 (sh), 364 (4.315)

+ NaAcetat : 274 (4.287), 296 (sh), 385 (4.316)

+ $AlCl_3$: 236 (4.336), 272 (4.336), 310 (sh), 370 (sh), 431 (4.343)

+ NaÄthylat : 287 (4.426), 355 (4.091), 424 (4.247)

DC: Kieselgel/BME: Rf 0.64 BPA: Rf 0.69 Polyamid/M: Rf 0.60

UV: braun-grau $FeCl_3$: grau

NMR-Spektrum, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, TMS int.

δ (ppm): 3.80 und 3.86 s (2 OCH_3); 6.59 s (H-8); 7.12 m (H-3', 5'; $J = 9 \text{ Hz}$); 8.15 m (H-2', 6'; $J = 9 \text{ Hz}$); 9.50 s (br.) (OH-3); 10.77 s (br.) (OH-7); 12.70 s (br.) (OH-5)

7) 4',6-Dimethoxy-3,5,7-triacetoxy-flavon (XLV ac)

4',6-Dimethoxy-3,5,7-trihydroxy-flavon (XLV) wurde nach der Essigsäureanhydrid/Natriumacetat-Methode acetyliert. Nach Kristallisation aus Aceton kleine, farblose Kristalle vom Schmp. $208-211^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$ (456.41) ber. C 60.52 H 4.41
gef. C 60.55 H 4.40

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.48 UV: hellblau

NMR-Spektrum, CDCl_3 , TMS int.

δ (ppm): 2.32, 2.37, 2.49 s (3 OCOCH_3); 3.88 s (2 OCH_3); 7.01 m (H-3', 5'; $J = 9 \text{ Hz}$); 7.28 s (H-8); 7.81 m (H-2', 6'; $J = 9 \text{ Hz}$)

8) 3,4',5,6-Tetramethoxy-7-benzyloxy-flavon (XLVI)

50 mg 4',5,6-Trimethoxy-7-benzyloxy-3-hydroxy-flavon (XLIII) wurden in 10 ml wasserfreiem Aceton gelöst, mit 1 g geglühtem Kaliumcarbonat und 0,6 g frisch destilliertem Dimethylsulfat versetzt und 4 Stdn. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Wir filtrierten dann von den anorganischen Salzen ab und engten das Filtrat, das wir mit 2 ml konz. Ammoniaklösung versetzt hatten, im Vakuum ein. Gelb-weiße Stäbchen aus Aceton vom Schmp. $118-119^\circ\text{C}$. Ausbeute: 47 mg (91% d. Th.).

$C_{26}H_{24}O_7$ (448.48) ber. C 69.63 H 5.39
gef. C 69.42 H 5.27

DC: Kieselgel/BME: Rf 0.80 BPA: Rf 0.79 Polyamid/M: Rf 0.81

UV: hell-lila $FeCl_3$: neg.

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm): 3.88, 3.95, 4.05 s (4 OCH_3); 5.24 s (OCH_2-); 6.83 s (H-8); 7.03 m (H-3', 5'; J = 9 Hz); 7.46 m (C_6H_5-); 8.07 m (H-2', 6'; J = 9 Hz)

9) 3,4',5,6-Tetramethoxy-7-hydroxy-flavon (XLVII)

80 mg 3,4',5,6-Tetramethoxy-7-benzyloxy-flavon (XLVI), gelöst in 10 ml Aceton, wurden mit 3 Tropfen Eisessig und einer Spatelspitze Palladium-Aktivkohle versetzt und 3 Std. unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Lösungsmittels farblose Plättchen vom Schmp. 215-218°C. Ausbeute: 45 mg (70% d.Th.).

$C_{19}H_{18}O_7$ (358.35) ber. C 63.68 H 5.06
gef. C 63.70 H 4.90

UV: (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 262 nm (4.268), 329 (4.442)

DC: Kieselgel/BME: Rf 0.60 BPA: Rf 0.68 Polyamid/M: Rf 0.77

UV: leicht hellblau $FeCl_3$: hellbraun

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm): 3.86, 3.90, 3.97, 4.03 s (4 OCH_3); 6.85 s (H-8); 7.04 m (H-3', 5'; J = 9 Hz); 8.07 m (H-2', 6'; J = 9 Hz); 9.30 s (br.) (OH-7)

10) 3,4',6-Trimethoxy-5,7-dihydroxy-flavon (XLVIII)

Vom 3,4',5,6-Tetramethoxy-7-hydroxy-flavon (XLVII) wurden 40 mg zusammen mit 2 ml konz. Salzsäure und 2 ml Eisessig 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser konnte der Niederschlag abgesaugt werden. Lange, gelbe Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 157-159⁰C. Ausbeute: 28 mg (74% d.Th.).

C₁₈H₁₆O₇ (344,33) ber. C 62,79 H 4,68
gef. C 62,60 H 4,65

DC: Kieselgel/BME: Rf 0.71 BPA: Rf 0.79 Polyamid/M: Rf 0.73

UV: braun

FeCl₃: dunkelgrau

UV: (Äthanol) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 272 nm (4.279), 337 (4.309)
+ NaAcetat : 275 (4.458), 298 (sh), 378 (4.197)
+ NaÄthylat : 360 (4.229)
+ AlCl₃ : 212 (4.488), 285 (sh), 282 (4.219),
305 (sh), 362 (4.348)

NMR-Spektrum, (CD₃)₂SO, TMS int.

δ (ppm): 3.80, 3.83, 3.87 s (3 OCH₃); 6.58 s (H-8); 7.13 m (H-3',5'; J = 9 Hz); 8.04 m (H-2',6'; J = 9 Hz); 10.80 s (br.) (OH-7); 12.85 s (br.) (OH-5)

11) 3,4',6-Trimethoxy-5,7-diacetoxy-flavon (XLVIII ac)

Das nach der üblichen Essigsäureanhydrid/Natriumacetat-Methode hergestellte Acetat kristallisierte aus Äthanol/Chloroform in Form von farblosen Nadeln. Schmp. 167-169^oC.

$C_{22}H_{20}O_9$ (428.40)	ber. C	61.68	H	4.70
	gef. C	61.25	H	4.70

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.53 UV: hellblau

UV: (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 228 nm (4.253), 255 (4.184),
332 (4.268)

NMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ (ppm): 2.36 und 2.51 s (2 $OCOCH_3$); 3.79 und 3.88 s (2 OCH_3);
7.01 m (H-3',5'; J = 9 Hz); 7.23 s (H-8); 8.05 m (H-2',6';
J = 9 Hz)

ANHANG

Versuche zur Darstellung von 3,5,7-Trihydroxy-6,8-dimethoxy-flavon und 3,5-Dihydroxy-6,7,8-trimethoxy-flavon

Im Anschluß an die Synthese I von 4',5,7-Trihydroxy-3,6,8-trimethoxy-flavon aus *Ambrosia grayi* N. sollte versucht werden, zwei weitere, im A-Ring voll-, im B-Ring dagegen unsubstituierte Flavonole durch den oxydativen Ringschluß nach ALGAR-FLYNN und OYAMADA darzustellen.

HÄNSEL und Mitarb.⁶⁸⁾ berichteten im Jahre 1966 über die Isolierung eines neuen Flavonols aus *Helichrysum arenarium* L.. An Hand verschiedener Farbreaktionen und durch Vergleich des vollmethylierten, natürlichen Produktes mit dem entsprechenden, leicht synthetisierbaren 3,5,6,7,8-Pentamethoxy-flavon ermittelten sie die Struktur eines 3,5-Dihydroxy-6,7,8-trimethoxy-flavons.

Im Jahre 1970 erschien von denselben Autoren eine Veröffentlichung⁶⁹⁾, in der sie über die Identifizierung eines zweiten, ähnlich substituierten Flavonols aus *Gnaphalium obtusifolium* L. berichteten. Da das Naturprodukt bei der Methylierung mit Diazomethan ein Dimethylderivat lieferte, das mit synthetischem 5-Hydroxy-3,6,7,8-tetramethoxy-flavon identisch war, gaben sie ihm die Struktur eines 3,5,7-Trihydroxy-6,8-dimethoxy-flavons. Wir stellten uns die Aufgabe, beide Verbindungen auf einem gleichen Syntheseweg darzustellen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) W. HERZ und G.D. ANDERSON, Privatmitteilung (1967)
- 2) W. HERZ, G.D. ANDERSON, H. WAGNER, G. MAURER, G. FLORES und L. FARKAS, Tetrahedron Letters 28, 2571 (1973)
- 3) W. HERZ, G.D. ANDERSON, H. WAGNER, G. MAURER, I. MAURER, G. FLORES und L. FARKAS, Tetrahedron Letters 31, 1577 (1975)
- 4) K. NAKAZAWA und T. MIYATA, Yakugaku Zasshi 82, 927 (1962)
C. A. 58, 4504 (1963)
- 5) N. MORITA, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 8, 58 (1960)
- 6) J. CHOPIN und M. CHADENSON, Compt. Rend. 247, 1625 (1958)
- 7) W. BAKER, R. NODZU und R. ROBINSON, J. Chem. Soc. 74 (1929)
- 8) N. RABJAHN und D.W. ROSENBERG, J.org. Chem. 24, 1192 (1959)
- 9) T.A. GEISSMAN und T.G. HALSALL, J.Amer.Chem.Soc. 73, 1282 (1951)
- 10) L. FARKAS, M. NOGRADI, V. SUDARSANAM und W. HERZ, J. org. Chem. 31, 3228 (1966)
- 11) T.A. GEISSMAN, J.Amer.Chem.Soc. 73, 3514 (1951)
- 12) G. FLORES, Dissertation, München (1972)
- 13) K. ELBS, J.pr.Chem. 48, 179 (1893)
- 14) W. BAKER, N.C. BROWN, J.Chem.Soc. (London) 2303 (1948)
- 15) J. FORREST und V. PETROW, J.Chem.Soc. 2340 (1950)
- 16) R.G.R. BACON, Sci.Proc.Roy.Dublin Soc. 27, 177 (1956)
- 17) H.H. LEE und C.H. TAN, J.Chem.Soc. 2744 (1965)
- 18) A. BELLINO, P. VENTURELLA, S. CUSMANO, Ann.chim. (Rome) 52, 795 (1962)
- 19) J. ALGAR und J.P. FLYNN, Proc.Roy.Irish Acad. 42B, 1 (1934)
- 20) T. OYAMADA, Bull.Chem.Soc. Japan 10, 182 (1935)
- 21) T. OYAMADA, J.Chem.Soc. Japan 55, 1256 (1934)
- 22) L. FARKAS, B. VERMES und M. NOGRADI, Chem.Ber. 99, 3222 (1966)

- 23) E. RODRIGUEZ, N.J. CARMAN, P. CHAVEZ und T.J. MABRY, *Phytochemistry* 11, 1507 (1972)
- 24) R. KUHN und I. LÖW, *Chem.Ber.* 77, 202 (1944)
- 25) R. KUHN und I. LÖW, *Chem.Ber.* 77, 196 (1944)
- 26) J. ALLAN und R. ROBINSON, *J.Chem.Soc. (London)* 2334 (1925)
- 27) J. ALLAN und R. ROBINSON, *J.Chem.Soc. (London)* 2192 (1924)
- 28) H. PACHECO und A. GROUILLER, *Bull.Soc. France* 779-785 (1965)
- 29) E. RODRIGUEZ, N.J. CARMAN und T.J. MABRY, *Phytochemistry* 11, 409 (1972)
- 30) T.J. MABRY, K.R. MARKHAM und M.B. THOMAS, *The Systematic Identification of Flavonoids*, Springer Verlag Heidelberg-New York (1970)
- 31) M.C. SHEN, M.S. Thesis, University of Texas at Austin (1974)
- 32) K. SLATER, H. STEPHEN, *J.Chem.Soc. (London)* 117, 316 (1920)
- 33) BEILSTEIN, VIII, 491
- 34) L.R. ROW und T.R. SESHADRI, *Proc.Ind.Acad.Sci.* 23A, 23 (1946)
- 35) K.Y. SIM, *J.Chem.Soc. (C)* 976 (1967)
- 36) G. MAURER, Dissertation (1970)
- 37) Prof. MABRY, Privatmitteilung (Dezember 1975)
- 38) F. WESSELY und G.H. MOSER, *Monats.* 56, 97 (1930)
- 39) R.C. SHAH, C.R. MEHTA und T.S. WHEELER, *J.Chem.Soc.* 1555 (1938)
- 40) N.K. ANAND, S.R. GUPTA, A.C. JAIN, S.K. MATHUR, K.S. PANKAJA-MANI und T.R. SESHADRI, *J.Sci.Ind.Res. (India)* 21B, 322 (1962)
- 41) M. SAKAKIBARA und T.J. MABRY, *Phytochemistry* 14, 2097 (1975)
- 42) N. KITA, Dissertation, München (1974)
- 43) K.W. MERZ, J. PINK, *Arch.Pharm.* 289, 347 (1956)
- 44) A. LOVECY, R. ROBINSON, S. SUGASAWA, *J.Chem.Soc.* 817 (1930)
- 45) J.B. HARBORNE, T.J. MABRY und H. MABRY, *The Flavonoids*, Chapman and Hall (London) (1975)
- 46) H. DANNINGER, Dissertation, München, S. 59 ff (1973)
- 47) H. KARTNIG und O. WEGSCHAIDER, *J.Chromatogr.* 61, 375 (1971)
- 48) K. FUKUI, M. NAKAYAMA und T. HORIE, *Bull.Chem.Soc. Japan* 42, 1649 (1969)
- 49) Prof. HARBORNE, Privatmitteilung (1975)

- 50) A.I. VOGEL, Practical Organic Chemistry, London, 736 (1959)
- 51) V.D. NAGESWARA SASTRI und T.R. SESHADRI, Proc.Ind.Acad.Sci. 23A, 262 (1969)
- 52) M.G. STOUT, H. REICH und M.N. HUFFMAN, J.Pharm.Sci. 53(1), 192 (1964)
- 53) D.L. DREYER, S. TABATA und R.M. HOROWITZ, Tetrahedron 20, 2977 (1964)
- 54) A. ZANE und S.H. WENDER, J.Org.Chem. 26, 4718 (1961)
- 55) A.O. TAYLOR und E. WONG, Tetrahedron Letters 3675 (1965)
- 56) W. HERZ, L. FARKAS, V. SUDARSANAM, H. WAGNER, L. HÖRHAMMER und R. RÜGER, Chem. Ber. 99, 3539 (1966)
- 57) L. QUIJANO, F. MALANCO und T. RIOS, Tetrahedron 26, 2851 (1970)
- 58) D.M. SMITH, C.W. GLENNIE und J.B. HARBORNE, Phytochemistry 10, 3115 (1971)
- 59) H. WAGNER, L. FARKAS, G. FLORES und J. STRELISKY, Chem.Ber. 107, 1049 (1974)
- 60) L. FARKAS, M. NOGRADI und J. STRELISKY, Chem.Ber. 99, 3218 (1966)
- 61) M.C. SHEN, R. RODRIGUEZ und T.J. MABRY, Privatmitteilung, University of Texas at Austin (1975)
- 62) M. SAKAKIBARA, B. TIMMERMANN, N. NAKATANI, H. WALDRUM und T.J. MABRY, Phytochemistry 14, 849 (1975)
- 63) E. WOLLENWEBER und Ph. LEBRETON, Biochimie 53, 925 (1971)
- 64) E. WOLLENWEBER, Biochemical Systematics and Ecology 3, 47 (1975)
- 65) L. FARKAS und J. STRELISKY, Tetrahedron Letters 2, 187 (1970)
- 66) B.F. ANDERSON, L.H. BRIGGS, T. CEBALO und M.A. TROTMAN, J.Chem.Soc. 1026 (1964)
- 67) M.GAUDARD und J. CHOPIN, Compt.Rend.Acad.Sc.Paris,Serie C, 278 (1974)
- 68) R. HÄNSEL, H. RIMPLER, R. SCHWARZ, Tetrahedron Letters 8, 735 (1967)
- 69) D. OHLENDORF, R. SCHWARZ und R. HÄNSEL, Archiv d.Pharmazie 304, III, 213 (1970)
- 70) D. FERREIRA, E.V. BRANDT, F.D.R. VOLSTEEDT und D.G. ROUX, J.Chem.Soc. 1, 1437 (1975)
- 71) M. ALLOY und C. RABAUT, Bull.Soc.Chim.France 13, 457 (1913)
- 72) K.C. GULATI und K. VENKATARAMAN, J.Chem.Soc. 267 (1936)

Herrn Prof. L. FARKAS und Herrn Dr. J. STRELISKY,
Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ungarischen
Akademie der Wissenschaften, Budapest, danke ich für
wertvolle Anregungen und Unterstützung bei den Synthese-
arbeiten.

LEBENS LAUF

Am 7.9.1942 wurde ich als Tochter von Apotheker Dr. W. Maurer und seiner Ehefrau Senta, geb. Roessle, in Ulm/Donau geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und des Realgymnasiums in Ulm legte ich 1962 die Reifeprüfung ab. Die Apothekerpraktikantenzeit verbrachte ich in der Löwen-Apotheke Ulm und in der Karlstor-Apotheke Heilbronn. Einem zweisemestrigen Studium der Naturwissenschaften an der Universität München folgte das sechssemestrige Pharmaziestudium in Freiburg, das ich 1968 mit dem pharmazeutischen Staatsexamen abschloß. Als Kandidatin war ich in Ulm und Freiburg, als Approbierte in München und Konstanz tätig.

Im Oktober 1971 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Wagner mit der Ausarbeitung der vorliegenden Promotionsarbeit.

Während dieser Zeit war ich mit den Aufgaben einer wissenschaftlichen Hilfskraft betraut. Seit 1.1.1976 bin ich Verwalterin einer wissenschaftlichen Assistentenstelle.

